



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο προγνωστικός ρόλος της ταχύτητας βάδισης σε ασθενείς με
μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα**

Μιχαλίτσα Γ. Μακρίδου
Νοσηλεύτρια ΤΕ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Θεοδώρα Κερενίδη, Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας. Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας. Μέλος Τριμελούς επιτροπής

Μάρκος Σγάντζος, Επίκουρος Καθηγητής Ανατομίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας. Μέλος Τριμελούς επιτροπής

Λάρισα, 2015



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**The prognostic role of gate speed test in patients with
metastatic lung cancer**

Περιεχόμενα

Πρόλογος	3
Ευχαριστίες	4
Περίληψη - Λέξεις κλειδιά	5
Abstract - Key words	6
Εισαγωγή	7
 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Επιδημιολογία του καρκίνου του πνεύμονα.....	11
1.1. Συχνότητα - Επιπολασμός	11
1.2. Θνητότητα του καρκίνου του πνεύμονα	12
1.3. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα	12
2. Πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονα	14
2.1. Επιβίωση	14
2.2. Προγνωστικοί παράγοντες	15
2.3. Σταδιοποίηση του καρκίνου	16
2.4. Ιστολογικοί τύποι του καρκίνου του πνεύμονα	18
2.5. Προγνωστικοί βιοδείκτες του καρκίνου του πνεύμονα	19
2.6. Δείκτης Πρόγνωσης Γλασκώβης - Glasgow Prognostic Score	19
2.7. Λειτουργική Κατάσταση – Performance Status	20
3. Αξιολόγηση της Φυσικής δραστηριότητας και της Λειτουργικής ικανότητας	21
3.1. Διατροφική εκτίμηση	21
3.1.1. Εκτίμηση της Απώλειας βάρους	21
3.1.2. Εκτίμηση της Θρέψης	23
3.1.3. Ανορεξία	23
3.1.4. Σύνδρομο Καρκινικής Καχεξίας	24
3.1.5. Σαρκοπενία	25
3.1.6. Προσδιορισμός της Μυϊκής Μάζας	26
3.2. Εκτίμηση των Φυσικών επιδόσεων	26
3.2.1. Προσδιορισμός της Μυϊκής Δύναμης	26
3.2.2. Εργαλειοθήκες Εκτίμησης της Φυσικής Κατάστασης	27
3.2.3. Τεστ της Ταχύτητας Βάδισης 4 μέτρων – 4 meters gait speed	28
 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Σκοπός	31
2. Πληθυσμός μελέτης και Μέθοδος	31
3. Αποτελέσματα	38
4. Συζήτηση	43
5. Συμπεράσματα	49
 Παράρτημα	51
Βιβλιογραφικές αναφορές	52

Πρόλογος

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο δεύτερος σε συχνότητα τύπος καρκίνου παγκοσμίως. Οι νεοπλασίες του πνεύμονα προκαλούν περισσότερους θανάτους από τους καρκίνους του παχέος εντέρου, του προστάτη και του μαστού σε συνδυασμό, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 1/4 όλων των θανάτων από καρκίνο. Το γεγονός αυτό αποδίδεται τόσο στο υψηλό ποσοστό διάγνωσης της νόσου σε προχωρημένο - μη ιάσιμο - στάδιο όσο και στην αναποτελεσματικότητα των διαθέσιμων αντινεοπλασματικών θεραπειών. Έτσι, και παρά την πρόοδο της υποστηρικτικής αγωγής, η πρόγνωση των ασθενών αυτών σε γενικές γραμμές δεν είναι η αναμενόμενη.

Για την ακριβή πρόβλεψη της επιβίωσης στα νεοπλασματικά νοσήματα που είναι απαραίτητη τόσο για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, όσο και για τον προγραμματισμό της φροντίδας χρησιμοποιούνται τα προγνωστικά κριτήρια. Η νεοπλασματική νόσος έχει αρνητικές επιπτώσεις στη λειτουργική κατάσταση (ΛΚ) των ασθενών και το πιο ισχυρό, ανεξάρτητο κριτήριο πρόγνωσης μετά το στάδιο της νόσου και τον ιστολογικό τύπο του όγκου, είναι η εκτίμηση της ΛΚ του ασθενή.

Στην ογκολογία, η εκτίμηση της ΛΚ στην κλινική πράξη, βασίζεται είτε στην αξιολόγηση των επιδόσεων όπως ορίζεται από την Ανατολική Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα [Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status (ECOG- PS)], είτε βάσει της εκατοστιαίας κλίμακας απόδοσης Karnofsky και σπάνια με την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO-PS).

Όμως, παρά την προγνωστική σημασία της ΛΚ, οι εκτιμήσεις της αδυνατούν να χαρακτηρίσουν επακριβώς τη σωματική δραστηριότητα και στερούνται ευαισθησίας όταν πρόκειται για ασθενείς με υψηλές επιδόσεις. Τέλος, αν και πρόκειται για μια φαινομενικά απλή αξιολόγηση, έχουν παρατηρηθεί διαφορές στις εκτιμήσεις μεταξύ των εμπλεκόμενων επαγγελματιών υγείας (ογκολόγων, νοσηλευτών, ειδικών υποστηρικτικής αγωγής κλπ).

Επομένως, η αξιολόγηση αυτή είναι υποκειμενική και πιο αντικειμενικές μετρήσεις της φυσικής κατάστασης του ασθενή, θα μπορούσαν να βελτιώσουν την ακρίβεια της πρόγνωσης.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί αρκετές μέθοδοι που επιτρέπουν την ακριβέστερη εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών. Οι μέθοδοι αυτές αν και αξιολογήθηκαν αρχικώς σε υγιείς ηλικιωμένους, φαίνεται να διατηρούν την προγνωστική τους αξία και σε ασθενείς με χρόνια σύνδρομα αλλά και με νεοπλασματικά νοσήματα.

Επί του παρόντος, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα σχετικά με τα βέλτιστα εργαλεία αποτελεσματικής αξιολόγησης στην ογκολογία και ως εκ τούτου, υπάρχει μια συνεχώς εντεινόμενη ανάγκη για αξιόπιστες μεθόδους αντικειμενικής αξιολόγησης της ΛΚ ασθενών με καρκίνο.

Στη συγκεκριμένη ερευνητική εργασία διερευνήθηκε η πιθανή προγνωστική αξία της αξιολόγησης της φυσικής δραστηριότητας με το τεστ της ταχύτητας βάδισης 4 μέτρων, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα.

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την προσπάθειά μου αυτή, θα ήθελα να εκφράσω τη χαρά μου, που γνώρισα και σαν καθηγήτρια την πρώην συνεργάτιδά μου κ. Θεοδώρα Κερενίδη, Επίκουρο Καθηγήτρια Πνευμονολογικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και επιβλέποντα αυτής της εργασίας. Στο πλαίσιο της συνεργασίας μας, η θετική της στάση, η ενθάρρυνση, το ανοιχτό σε νέες ιδέες μυαλό της, οι συμβουλές και η καθοδήγησή της ήταν πολύτιμες για την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής καθώς και της πορείας μου στην Ογκολογία. Καθ' όλη τη διάρκεια και έκταση της προσπάθειάς μου, στάθηκε δίπλα μου, ακούραστα, γενναιόδωρα και με πραγματικό ενδιαφέρον, δείχνοντάς μου εμπιστοσύνη και δίνοντάς μου δύναμη να συνεχίσω.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη, γιατί με παρακίνησε να ξεκινήσω αυτή την προσπάθεια. Στην πορεία αυτή με στήριξε και συνεχίζει ακόμη να με στηρίζει πολύπλευρα και με ιδιαίτερη ευαισθησία.

Ιδιαιτέρως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Ανατομίας κ. Μάρκο Σγάντζο, για τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις του, διότι αποτέλεσαν για μένα σημαντικό υλικό αναφοράς και πηγή έμπνευσης. Υπήρξε ο μνητής μου στον πολύ ενδιαφέροντα χώρο της Φυσικής Ιατρικής.

Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στον καθηγητή Παθολογικής Ογκολογίας κ Χρήστο Παπανδρέου η κλινική του οποίου αποτέλεσε ένα γόνιμο χώρο έρευνας, εργασίας, ανταλλαγής και ζύμωσης ιδεών. Χωρίς τη συμβολή του η ολοκλήρωση του πειραματικού τμήματος αυτής της μελέτης θα ήταν αδύνατη.

Ευχαριστώ από καρδιάς τον συνεργάτη και συνοδοιπόρο κ Ιωάννη Γκιουλμπασάνη Παθολόγο Ογκολόγο, διδάκτορα του Πανεπιστημίου Ηρακλείου που με μύησε στην έρευνα της Ογκολογίας και στήριξε την ερευνητική μου προσπάθεια . Οι σημαντικές παρατηρήσεις του και οι πολυδιάστατες επισημάνσεις του, υπήρξαν καθοριστικές για την ποιοτική αναβάθμιση της παρουσίας της διπλωματικής μου. Νιώθω βαθιά ευγνωμοσύνη για την πολύτιμη εμπειρία που αφείδωλα και πάντοτε χαμογελώντας, μου πρόσφερε.

Δεν θα μπορούσα τέλος να παραλείψω να ευχαριστήσω την κ Μαρία Τόλια επίκουρο καθηγήτρια Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, για την πολύτιμη καθοδήγηση και ενθάρρυνση που μου παρείχε κατά την ολοκλήρωση της συγγραφής της εργασίας.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλω στους συναδέλφους, φίλους και συνοδοιπόρους Νοσηλευτές του Τμήματος Εξωτερικής Χημειοθεραπείας του Π.Γ.Ν. Λάρισας καθώς και τις γραμματείς του τμήματος για τη συμπαράσταση και συνεργασία τους. Η συνεισφορά τους σε διάφορες φάσεις που αφορούσαν την άντληση ιατρικών πληροφοριών κατά την πορεία εξέλιξης της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν ανεκτίμητη.

Περίληψη

Εισαγωγή – Σκοπός: Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο. Ένας από τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες είναι η λειτουργική κατάσταση (ΛΚ) των ασθενών η εκτίμηση της οποίας είναι ωστόσο υποκειμενική. Η εφαρμογή άλλων πιο αντικειμενικών μεθόδων αξιολόγησης, θα μπορούσε να αποτυπώνει καλύτερα τη φυσική δραστηριότητα (ΦΔ) των ασθενών και να παρέχει ακριβέστερη προγνωστική πληροφορία. Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση της ΦΔ με τη δοκιμασία ταχύτητας βάδισης 4μέτρων (TB4μ) των ασθενών με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) και άριστη ή πολύ καλή ΛΚ.

Υλικό και Μέθοδος: Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς με ΜΜΚΠ που προσήλθαν για έναρξη συστηματικής θεραπείας 1ης γραμμής, στο Τμήμα Εξωτερικής Χημειοθεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία, πληροφορίες από το ιατρικό ιστορικό και την παρούσα νόσο, η ΛΚ, βασικές εργαστηριακές εξετάσεις. Εκτιμήθηκε, επιπλέον, η διατροφική κατάσταση και έγινε ανάλυση σύστασης σώματος, και δυναμομέτρηση. Η ΦΔ εκτιμήθηκε με τη TB4μ και συσχετίστηκε με τις προαναφερθείσες παραμέτρους, με την απάντηση στη θεραπεία καθώς και με την επιβίωση.

Αποτελέσματα: Εκτιμήθηκαν 62 ασθενείς, 55 (88,7%) άνδρες, μέσης ηλικίας 66,5 (44-81) ετών. Η μέση τιμή της TB4μ ήταν $0,9 \pm 0,3$ m/sec και συσχετίστηκε με τον αριθμό των λεμφοκυττάρων και με τη μυϊκή μάζα. Επιπλέον, υπήρξε συσχέτιση με την απάντηση στη θεραπεία και με την επιβίωση. Ωστόσο, στην πολυπαραγοντική ανάλυση η ηλικία και ο αριθμός λεμφοκυττάρων αποδείχθηκαν οι μόνοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες.

Συμπεράσματα: Η TB4μ αποτελεί ένα αντικειμενικό εργαλείο εκτίμησης της ΦΔ που σχετίζεται με βασικές κλινικο-εργαστηριακές παραμέτρους και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την ακριβέστερη κατηγοριοποίηση των ασθενών με δεδομένη ΛΚ.

Λέξεις - κλειδιά

Καρκίνος, Πνεύμονας, Πρόγνωση, Λειτουργική κατάσταση, Ταχύτητα βάδισης.

Abstract

Introduction – Aim: Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths. One of the most important prognostic factors is patients' performance status (PS), although subjective. Utilization of other, objective methods to evaluate functional capacity (FC) could provide more accurate prognostic information. The aim of this study was to assess the FC in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and excellent PS using the 4m gait speed (4MGS) test.

Patients – Methods: Patients with newly diagnosed NSCLC, referred to the Dept. of Chemotherapy in University Hospital of Larissa, for initiation of 1st line therapy, were eligible. Demographics, medical history and disease-related characteristics were recorded as well as PS and baseline laboratory measurements. Patients' nutritional status, muscle mass and muscle strength were also assessed. FC was measured using 4MGS test and it was further related with the aforementioned parameters, as well as clinical outcomes and survival.

Results: In total, 62 patients, 55 (88,7%) men, median age 66,5 (44-81) were enrolled in the study. Mean value of 4MGS was $0,9 \pm 0,3$ m/sec and it was correlated with absolute lymphocyte number as well as with muscle mass. In addition, 4MGS was associated with response to treatment and with survival. In multivariate analysis, the parameters of age and absolute lymphocyte number were the only independent predictors of survival.

Conclusion: 4MGS is an objective test for the assessment of PC and is associated with basic clinical and laboratory parameters. It could be used for more accurate classification of cancer patients with certain PS.

Key words

Cancer , Lung, Prognosis, Performance status, Gait speed

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρκινικό σύνδρομο αποτελεί μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία στις χώρες του αναπτυγμένου κόσμου. Επί του παρόντος είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου μετά από τα καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά τα επόμενα χρόνια αναμένεται και αυτά να τα ξεπεράσει [1]. Ο καρκίνος του πνεύμονα, ειδικότερα, αποτελεί τη δεύτερη πιο συνήθη πρωτοπαθή εντόπιση σε άνδρες και γυναίκες και τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες [1]. Η αυξημένη αυτή επίπτωση οφείλεται κυρίως στην αιτιολογική συσχέτιση ανάπτυξης του καρκίνου του πνεύμονα με τη συνήθεια του καπνίσματος, ενώ το υψηλό ποσοστό θνητότητας οφείλεται αφ ενός στην επιθετική βιολογική συμπεριφορά της νόσου και αφ ετέρου, στο προχωρημένο κλινικό στάδιο κατά το οποίο τίθεται η αρχική διάγνωση[2]. Επιπλέον, τα βασικότερα συμπτώματα και κλινικά σημεία όπως ο επίμονος βήχας, η δύσπνοια, η απώλεια σωματικού βάρους, συχνά υποεκτιμούνται από τους ασθενείς οι οποίοι δεν αναζητούν εγκαίρως ιατρική βοήθεια, αποδίδοντας τη συγκεκριμένη κλινική εικόνα στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) από την οποία πάσχει το σύνολο σχεδόν των καπνιστών[3]. Κατά συνέπεια, το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που θα νοσήσουν, θα διαγνωσθούν με τοπικά εκτεταμένη ή μεταστατική νόσο - η οποία θα βρίσκεται σε μη ιάσιμο στάδιο - και τελικά θα καταλήξουν από αυτή. Η πρόγνωση, ωστόσο, διαφέρει και καθορίζεται τόσο από κλινικούς όσο και από ιστοπαθολογικούς, εργαστηριακούς και βιολογικούς παράγοντες[4].

Η Λειτουργική Κατάσταση (ΛΚ), [Performance Status, (PS)] των ασθενών με μη ιάσιμο καρκίνο του πνεύμονα είναι σταθερά ο πιο σημαντικός, ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας[2]. Η μέση επιβίωση των ασθενών με άριστη ή καλή (0-1) ΛΚ, όπως αυτή ορίζεται από την Ανατολική Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα [Eastern Co-operative Oncology Group- Performance Status (ECOG-PS)] αναμένεται με τη χορήγηση συνδυασμένης χημειοθεραπείας (με βάση πλατινούχους συνδυασμούς) να ξεπεράσει τους 12 μήνες[5]. Ακόμα όμως και μέσα σ' αυτή, την αναλογικά «καλής πρόγνωσης» ομάδα ασθενών, υπάρχει μια σχετική ανομοιογένεια με ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών να καταλήγει εντός του πρώτου έτους από τη διάγνωση της νόσου ενώ ένα άλλο - πιο περιορισμένο - να επιβιώνει ακόμη και μετά τη διετία[6].

Δεδομένου λοιπόν ότι υπάρχουν και ασθενείς με μακρότερη επιβίωση η ανάγκη υπολογισμού του προσδόκιμου ζωής – αν και δύσκολο να επιτευχθεί - είναι σημαντική[7]. Ο ακριβέστερος καθορισμός του προσδόκιμου της επιβίωσης είναι καθοριστικής σημασίας όχι μόνο για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων αλλά και για τον προσωπικό προγραμματισμό της ζωής του ασθενή[4, 8]. Επιπλέον, κάτι τέτοιο θα ήταν χρήσιμο και για την ακριβέστερη κατηγοριοποίηση του κινδύνου θανάτου των ασθενών που εντάσσονται σε κλινικές μελέτες ώστε να γίνεται καλύτερη διαστρωμάτωση μεταξύ των ομάδων παρέμβασης[9]. Αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός από τη ΛΚ, έχουν προσδιορισθεί τουλάχιστον άλλοι 150 προγνωστικοί παράγοντες για ασθενείς με μεταστατικό

καρκίνο του πνεύμονα [8,10]. Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσονται προγνωστικά μοντέλα που ενσωματώνουν συνδυασμούς κλινικών [ΛΚ, φύλο, ηλικία, ιστορικό καπνίσματος, ποσοστό (%) απώλειας βάρους] και εργαστηριακών [αριθμός ουδετερόφιλων/ λεμφοκυττάρων, αλβουμίνη ορού, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), γαλακτική δεϋδρογενάση (Lactate dehydrogenase, LDH)] προγνωστικών παραμέτρων με σκοπό την ακριβέστερη ταξινόμηση των ασθενών σε προγνωστικές ομάδες[6].

Στην κλινική πράξη η ΛΚ μπορεί να εκτιμηθεί είτε με τον εκατοστιαίο δείκτη Karnofsky Performance Status (KPS) είτε κατά την κλίμακα κατά ECOG PS, αν και φαίνεται ότι πρόκειται για διαφορετικές κλίμακες και χωρίς απόλυτη συμβατότητα μεταξύ τους (ιδίως αν πρόκειται για χαμηλές επιδόσεις)[11]. Επιπλέον, παρά την προγνωστική σημασία της ΛΚ, οι παραπάνω κλίμακες αδυνατούν να χαρακτηρίσουν επακριβώς τη σωματική δραστηριότητα και στερούνται ευαισθησίας όταν πρόκειται για ασθενείς με υψηλές επιδόσεις [12]. Τέλος, αν και πρόκειται για μια φαινομενικά απλή αξιολόγηση, έχουν παρατηρηθεί διαφορές στις εκτιμήσεις τόσο μεταξύ των εμπλεκόμενων επαγγελματιών υγείας (ογκολόγων, νοσηλευτών, ειδικών υποστηρικτικής αγωγής)[13], όσο και μεταξύ ασθενών και θεραπόντων γιατρών[14].

Επιπλέον έχει βρεθεί σχετική ασυμφωνία μεταξύ των κλινικών εργαλείων εκτίμησης της λειτουργικότητας και των εργαλείων με βάση τα ερωτηματολόγια αξιολόγησης[15]. Για το λόγο αυτό, δημιουργήθηκαν ορισμένα εργαλεία για την άμεση αξιολόγηση της λειτουργικότητας, όπως η δοκιμασία της ταχύτητας βάδισης (gait speed test, GST), η δοκιμασία χρονομετρημένης έγερσης-βαδισής Timed Up and Go test (που μετρά το χρόνο έγερσης, βάδισης και επιστροφής) κα, τα οποία έχουν προταθεί και εφαρμόζονται ως ενιαία εργαλεία μέτρησης της λειτουργικής κατάστασης για τους ηλικιωμένους ασθενείς[16]

Στο πλαίσιο αυτό, ο περαιτέρω εμπλουτισμός της προγνωστικής πληροφορίας με την ενσωμάτωση και άλλων κλινικών στοιχείων θα ήταν ιδιαίτερος χρήσιμος. Η δοκιμασία της Ταχύτητας Βάδισης (TB), αποτελεί ανάλογο προγνωστικό δείκτη τόσο για ηλικιωμένους[17] όσο και για ασθενείς με καλοήγη νοσήματα, όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια[18], αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο[19] και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια[20]. Επιπλέον το τεστ της TB αποτελεί τμήμα δοκιμασίας αρκετών έγκυρων εργαλειοθηκών εκτίμησης της φυσικής κατάστασης, όπως αυτό της Σύντομης Συστάδας εκτίμησης της Φυσικής Κατάστασης (Short Physical Performance Battery, SPPB)[21]. Η δοκιμασία SPPB αποτελείται από ένα σύνολο αντικειμενικών μετρήσεων της φυσικής επίδοσης κυρίως των κάτω άκρων και έχει συσχετισθεί με τη σειρά της με μια πληθώρα κλινικών παραμέτρων όπως έκπτωση λειτουργικής ικανότητας, παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή νοσηλεία και αυξημένη θνησιμότητα τόσο σε ηλικιωμένους της κοινότητας[22] όσο και σε νοσηλευόμενους[23]. Η εμπειρία σ' ότι αφορά τη χρήση της δοκιμασίας της TB σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα

είναι επί του παρόντος περιορισμένη[24,25] και θα είχε ιδιαίτερη σημασία η διερεύνηση του προγνωστικού της ρόλου σε ανάλογο πληθυσμό ασθενών.

Στόχος της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας ήταν, με βάση τα προαναφερθέντα, η αναδρομική εκτίμηση της εφαρμογής της δοκιμασίας της TB σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα και άριστη/πολύ καλή ΛΚ που εκτιμήθηκαν για να λάβουν συστηματική χημειοθεραπεία 1ης γραμμής στο Τμήμα Ημερήσιας Χημειοθεραπείας της Ογκολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Επιδημιολογία του καρκίνου του πνεύμονα

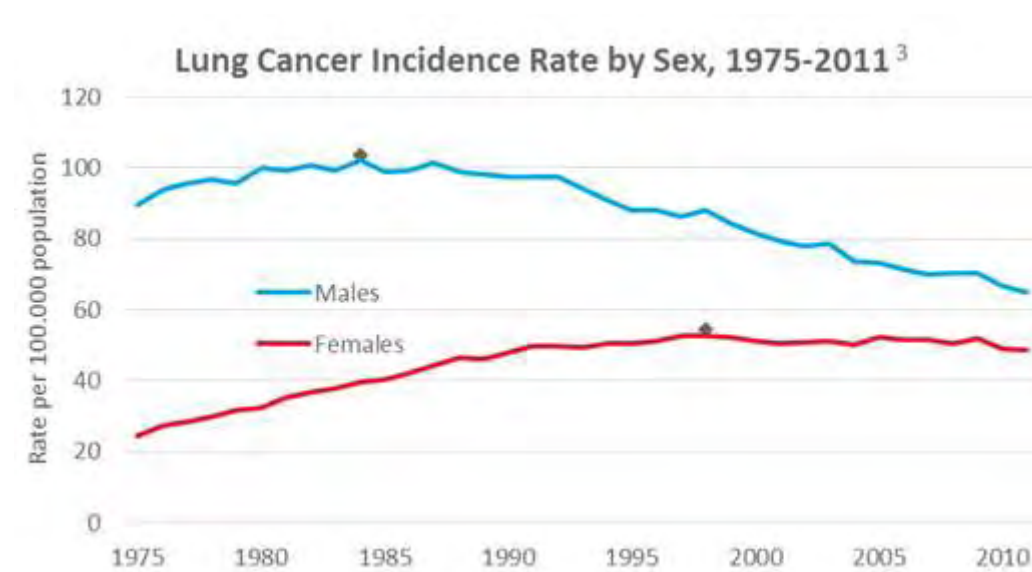
1.1 Συχνότητα - Επιπολασμός

Οι νεοπλασίες του πνεύμονα αποτελούν τη δεύτερη πιο συχνή πρωτοπαθή εντόπιση και στα δύο φύλα καθώς και την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στους άντρες και τη δεύτερη συχνότερη στις γυναίκες[1]. Σε παγκόσμια κλίμακα αναμένονται περίπου 1.8×10^6 νέα περιστατικά ανά έτος και υπολογίζεται ότι από αυτά, τα 1.6×10^6 θα καταλήξουν τελικά από τη νόσο[26].

Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της νόσου τόσο μεταξύ των διαφόρων εθνών, όσο και μεταξύ των δύο φύλων που αντανακλούν κυρίως διαφορές ως προς τη συνήθεια του καπνίσματος[27]. Η μόλυνση της ατμόσφαιρας και η μακροχρόνια εισπνοή καυσαερίων αποτελούν επιπρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης της νόσου[28].

Επιπολασμός ως προς το φύλο

Κάθε χρόνο περισσότεροι άνδρες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του πνεύμονα, αλλά περισσότερες γυναίκες ζουν με την ασθένεια. Το ποσοστό των νέων περιπτώσεων το 2011 έδειξε ότι οι άνδρες αναπτύσσουν καρκίνο του πνεύμονα πιο συχνά από τις γυναίκες (64,8 και 48,6 ανά 100.000, αντίστοιχα). Το ποσοστό των νέων περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα (συχνότητα) από τη δεκαετία του 70 έχει μειωθεί για τους άνδρες (περίπου κατά 28%), ενώ για τις γυναίκες αυξήθηκε (κατά 98%) και κορυφώθηκε το 1998, ενώ τώρα έχει αρχίσει να μειώνεται[29] (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Η επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα κατά φύλο.

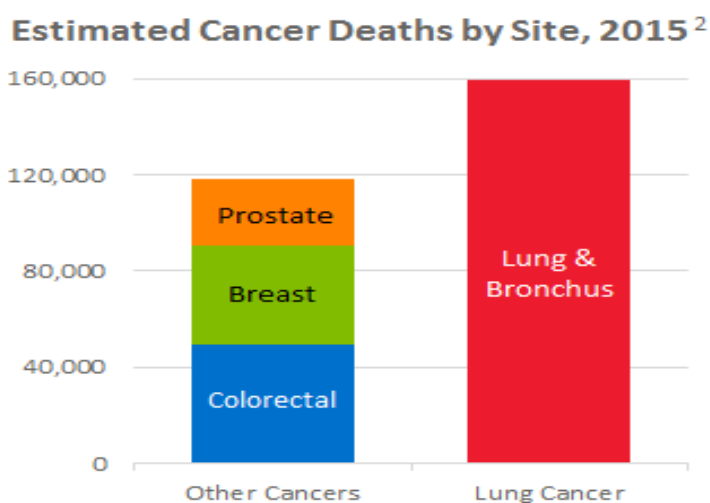
Φυλετικές διαφορές

Οι Αφροαμερικανοί είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα και να καταλήξουν τελικά από τη νόσο από ότι τα άτομα οποιασδήποτε άλλης φυλετικής ή εθνοτικής ομάδας. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα προσαρμοσμένη στην ηλικία μεταξύ των αφροαμερικάνων ανδρών είναι περίπου 32% υψηλότερη από ό, τι στους λευκούς άνδρες, που παρά τη συνολική τους έκθεση στον καπνό, ο κύριος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα, είναι χαμηλότερος. Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα για τις γυναίκες αντίστοιχα είναι περίπου ίση με εκείνη των λευκών γυναικών, παρά το γεγονός ότι καπνίζουν λιγότερο[30].

Τέλος τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας στις ΗΠΑ εκτιμούν ότι το κόστος της υγειονομικής φροντίδας του καρκίνου του πνεύμονα ήταν 13,1 δις \$ το 2014. Ενώ η χαμένη παραγωγικότητα λόγω πρόωρου θανάτου από τη νόσο οδήγησε σε επιπλέον κόστος 36,1 δις \$ το 2005[31].

1.2 Θνητότητα του καρκίνου του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα προκαλεί περισσότερους θανάτους από ότι ο καρκίνος του ορθού, του μαστού και του προστάτη συνολικά [Εικόνα 2]. Υπολογίζεται ότι 158.040 Αμερικανοί αναμένεται να πεθάνουν από καρκίνο του πνεύμονα το 2015, και αντιπροσωπεύουν περίπου το 27% όλων των θανάτων από καρκίνο[26].



Εικόνα2. Αναμενόμενοι θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα για το 2015.

<http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2015/index>

1.3. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα

Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα είναι το κάπνισμα που ευθύνεται και για τους περισσότερους θανάτους από τη νόσο[32 33 34 35]. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πολλά από τα γνωστά καρκινογόνα χημικά όπως νιτροζαμίνες, βενζοεποξειδική πυρενιοδιόλη κα[34,36]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠ αυξάνεται εκθετικά με τον αριθμό των τσιγάρων ανά ημέρα και

των αριθμό των χρόνων που υπήρξε κάποιος καπνιστής (pack-years) [35]. Οι μη καπνιστές που εκτίθενται στον καπνό (παθητικοί καπνιστές) έχουν επίσης αυξημένο σχετικό κίνδυνο που κυμαίνεται από 5 έως και 24%, σύμφωνα με τις μελέτες [33,36, 37 38].

Κάπνισμα

Το κάπνισμα, ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας τόσο του μικροκυτταρικού όσο και του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, συμβάλλει στο 80% και 90% αντίστοιχα, των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα σε γυναίκες και άνδρες[34].

Δεδομένης της συσχέτισης του καπνίσματος με την εμφάνιση της νόσου οι φυλετικές διαφορές αντικατοπτρίζουν κυρίως τις διαφορές των δυο φύλων ως προς τη συνήθεια αυτή. Παρόλα αυτά, από μια μελέτη φάνηκε ότι, οι άνδρες που καπνίζουν έχουν 23 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα ενώ οι γυναίκες μόλις 13 φορές, σε σύγκριση με μη καπνίστριες [31].

Εντυπωσιακά είναι τα αποτελέσματα μιας έρευνας που διεξήχθη από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ το 2011, όπου μια πολιτεία βρέθηκε να έχει τα υψηλότερα ποσοστά προσαρμοσμένης στην ηλικία συχνότητας καρκίνου του πνεύμονα στους άνδρες (112,2/100.000) και τις γυναίκες (79,3/100.000), ενώ μια άλλη πολιτεία είχε τα χαμηλότερα προσαρμοσμένα στην ηλικία ποσοστά εμφάνισης της νόσου και στα δύο φύλλα (34,5/100.000 και 25,0/100.000, αντίστοιχα). Τα συγκεκριμένα ποσοστά σε κάθε πολιτεία ήταν παράλληλα με τα ποσοστά επιπολασμού του καπνίσματος[39].

Παθητικό κάπνισμα

Η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα προκαλεί κάθε χρόνο περίπου 7.330 θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα στις ΗΠΑ[40]. Οι μη καπνιστές έχουν 20-30% περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα αν εκτίθενται σε παθητικό κάπνισμα στο σπίτι ή στην εργασία τους[41]. Επιπλέον μη καπνιστές με επαγγελματική έκθεση στον αμίαντο, έχουν 5 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα από τους μη καπνιστές που δεν έχουν εκτεθεί σε αμίαντο. Αν όμως καπνίζουν, ο σχετικός παράγοντας κινδύνου αυξάνεται ιδιαίτερα (σε 50 φορές) [35].

Ιστορικό - Χρόνιες παθήσεις

Άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου είναι το ιστορικό χρόνιων παθήσεων όπως η ΧΑΠ και η πνευμονική ίνωση, το ιστορικό προηγούμενης νεοπλασματικής νόσου, το οικογενειακό ιστορικό και η έκθεση (η επαγγελματική κυρίως) σε καρκινογόνους παράγοντες[35, 42, 43].

Άλλες αιτίες – Παράγοντες κινδύνου

Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer) απαριθμεί αρκετούς παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν καρκίνο του πνεύμονα, όπως το χρώμιο, το αρσενικό, ο αμιάντος το νικέλιο, το κάδμιο, το βηρύλλιο το διοξείδιο του πυριτίου και οι αναθυμιάσεις του ντίζελ[44- 45].

Διατροφή

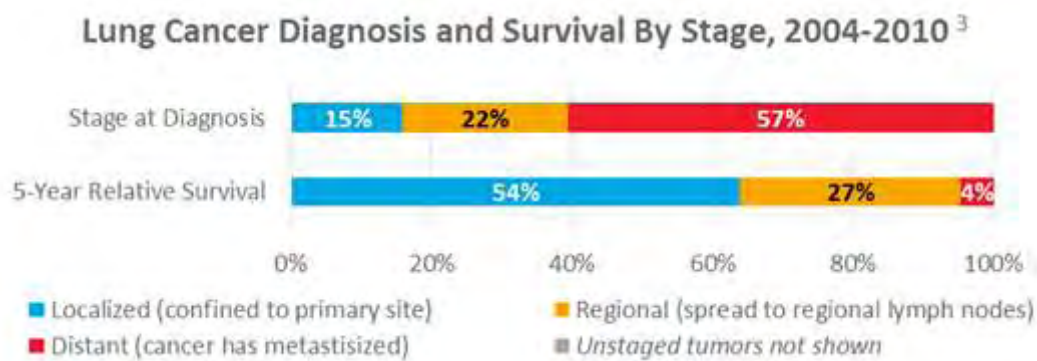
Τέλος, φαίνεται από επιδημιολογικές μελέτες να υπάρχει μια σχετική μείωση της εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα σε σχέση με την κατανάλωση διαφόρων διαιτητικών παραγόντων (αντιοξειδωτικά, φυλλώδη λαχανικά, φυτο-οιστρογόνα). Ωστόσο, αυτή η σχέση είναι χαλαρή και προσπάθειες επιβεβαίωσης των επιδημιολογικών δεδομένων και μείωσης του κινδύνου σε βαριά καπνιστές, ήταν ανεπιτυχείς [46].

2. Πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονα

2.1 Επιβίωση

Η 5ετής επιβίωση είναι ένα στατιστικό - ορόσημο για την Ογκολογία. Οι ασθενείς που ζουν χωρίς υποτροπή ή μετάσταση της νόσου τους επί 5 χρόνια έπειτα από την αρχική διάγνωση και θεραπεία, έχουν θεωρητικά ιαθεί από τη νόσο.

Η επιβίωση στην 5ετία στον καρκίνο του πνεύμονα (17,8%) είναι χαμηλότερη από τις άλλες συχνές μορφές καρκίνου, όπως του παχέος εντέρου (65,4%), του μαστού (90,5%) και του προστάτη (99,6%)[26]. Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για τον καρκίνο του πνεύμονα είναι ιδιαιτέρως χαμηλό (περίπου 54,0%) ακόμα και για τις περιπτώσεις που ανιχνεύθηκαν όταν η νόσος ήταν ακόμη σε πρώιμο στάδιο (εντοπισμένη στους πνεύμονες). Ωστόσο, μόνο 15 % των περιπτώσεων διαγιγνώσκονται σε αυτό το στάδιο κυρίως στα πλαίσια διερεύνησης οξυδιακών βλαβών. Όταν η νόσος εξαπλωθεί σε άλλα όργανα (τοπικο-περιοχικοί λεμφαδένες, απομακρυσμένες μεταστάσεις), το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης κυμαίνεται από 4 έως 27% αναλόγως και του ιστολογικού τύπου. Πάντως περισσότερο από το ήμισυ των ατόμων με καρκίνο του πνεύμονα πεθαίνουν μέσα σε ένα χρόνο από τη διάγνωση, [Εικόνα 3] ενώ η πλειοψηφία των ασθενών που ζουν με καρκίνο του πνεύμονα έχουν διαγνωστεί εντός των τελευταίων 5 ετών[39] και μόνο ένα 16,8% των ασθενών με τη νόσο έχει πέντε ή περισσότερα έτη επιβίωσης μετά τη διάγνωση[47].



Εικόνα 3. Πενταετής επιβίωση του Καρκίνου του Πνεύμονα. (National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011)

2.2 Προγνωστικοί παράγοντες

Η πρόγνωση των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα προσδιορίζεται από κλινικούς, εργαστηριακούς και ιστοπαθολογικούς παράγοντες με πιο σταθερό ανεξάρτητο παράγοντα τη ΛΚ.[4] Η μέση επιβίωση των ασθενών με άριστη ή πολύ καλή ΛΚ (0-1) και με λήψη της ενδεικνυόμενης θεραπευτικής αγωγής, ξεπερνάει τους 12 μήνες[5]. Παρόλα αυτά υπάρχουν διαφοροποιήσεις στην επιβίωση των ασθενών αυτών με ένα μεγάλο ποσοστό να καταλήγει εντός του πρώτου έτους από τη διάγνωση της νόσου και ένα άλλο - μικρότερο- να επιβιώνει ακόμη και μετά τη διετία.[9]. Έτσι τα τελευταία χρόνια μελετώνται διάφορα προγνωστικά μοντέλα που ενσωματώνουν εκτός από το ΛΚ, και διάφορες άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους[7], με στόχο τον ακριβέστερο προσδιορισμό της επιβίωσης.

Οι προγνωστικοί παράγοντες είναι ουσιαστικής σημασίας στην Ογκολογία, καθώς χρησιμεύουν τόσο στην άντληση πληροφοριών σχετικά με την εξέλιξη της νόσου[48], όσο και στην κατάταξη των ασθενών σε ομοιογενείς ομάδες[49]. Αρκετά συχνά καθοδηγούν την επιλογή της θεραπείας εντοπίζοντας τις υποομάδες ασθενών που απαιτούν πιο επιθετική θεραπεία[50]. Χρησιμοποιούνται επίσης ως παράγοντες διαστρωμάτωσης στις κλινικές δοκιμές νέων αντινεοπλασματικών παραγόντων [51]. Ωστόσο, συχνά δεν είναι αρκετά ισχυροί ώστε να χρησιμοποιούνται σε ατομικό επίπεδο[8].

Η αναγνώριση των προγνωστικών παραγόντων (Prognostic Factors) στον καρκίνο του πνεύμονα έχει διάφορους στόχους[52] συμπεριλαμβανομένων των εξής:

1. Εξατομικευμένη παροχή συμβουλευτικής φροντίδας
- 2.Επιλογή θεραπείας όταν οι θεραπευτικές επιλογές εξαρτώνται από τα αρχικά κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή.
3. Προσαρμογή ανομοιογενών ομάδων ασθενών από διαφορετικές τοποθεσίες και μελέτες.
4. Καθορισμός των κριτηρίων επιλεξιμότητας στις νέες κλινικές μελέτες και διαστρωμάτωση των ασθενών σε υποομάδες κινδύνου.

5. Παροχή πληροφοριών για την πορεία της νόσου και κατεύθυνση σε περαιτέρω μελέτες.

Επιπλέον πιο πρόσφατα, με την ανάπτυξη των λεγόμενων στοχευμένων θεραπειών, συγκεντρώνεται όλο και περισσότερη η προσοχή στον εντοπισμό των προγνωστικών παραγόντων που θα μπορούσαν να είναι καλύτερα εργαλεία για την καθοδήγηση της θεραπείας[48, 53]

Ως προγνωστικός παράγοντας (prognostic factor) ορίζεται γενικά ο παράγοντας, που μετράται πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, ο οποίος έχει αντίκτυπο στην έκβαση ενός ασθενή ανεξάρτητα από τη λήψη θεραπείας ή τη γενική κατηγορία της θεραπείας[54].

Ως έκβαση ορίζεται κυρίως η συνολική επιβίωση, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλα μέτρα έκβασης, όπως η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου, η απάντηση στην αντινεοπλασματική θεραπεία, καθώς και η διάρκεια του χρόνου επιβίωσης ελεύθερης νόσου ή και από το ποσοστό των εν ζώη ασθενών σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή[52].

Ο προβλεπτικός παράγοντας (predictive factor) είναι ο παράγοντας που αναμένεται να προσδιορίσει τους ασθενείς που θα ωφεληθούν από μια συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή[52].

Επί του παρόντος δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία σχετικά με την κατάλληλη μεθοδολογία για την αναζήτηση και τον εντοπισμό νέων προγνωστικών παραγόντων ούτε και ως προς το σύνολο των συντελεστών που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται συστηματικά για να καθορίζουν την αποτελεσματικότητα των νέων προγνωστικών παραγόντων και να αξιολογούν τον ανεξάρτητο πρόσθετο προγνωστικό τους ρόλο [52].

Η δυνατότητα πρόβλεψης της επιβίωσης με ακρίβεια είναι καθοριστικής σημασίας για τους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, επειδή πολλές σημαντικές ιατρικές, προσωπικές και οικονομικές αποφάσεις σχετίζονται με το προσδόκιμο ζωής[48]. Η παροχή υψηλής ποιότητας φροντίδας στο τέλος του κύκλου ζωής απαιτεί επίσης την ακριβή διάκριση μεταξύ των ασθενών με αναμενόμενη επιβίωση εβδομάδων ή ημερών και αυτών με αναμενόμενη επιβίωση μηνών[55]. Ωστόσο, οι κλινικοί γιατροί πολύ συχνά υπερεκτιμούν την επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο[56].

Αν και είναι διαθέσιμοι αρκετοί προγνωστικοί παράγοντες και προγνωστικά μοντέλα, η χρήση τους περιορίζεται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της υποκειμενικότητας, της δυσκολίας στη χρήση και την ερμηνεία και της χαμηλής ακρίβειας[57,58].

2.3 Σταδιοποίηση του καρκίνου

Η πρόγνωση των συμπαγών όγκων βασίζεται κατά κύριο λόγο στην ανατομική έκταση της νόσου (πριν και μετά την αρχική θεραπεία), η οποία ορίζεται από το σύστημα ταξινόμησης TNM, που περιέγραψε πρώτη φορά ο Denoix το 1946[59]. Η πρώτη επιτυχής ταξινόμηση - σταδιοποίηση ασθενών με συμπαγείς όγκους δημοσιεύτηκε το 1968 στη Γενεύη από τη Διεθνή Ένωση για τον Έλεγχο του Καρκίνου (Union Internationale Contre le Cancer, UICC)[60].

Η αρχική εκτίμηση της σταδιοποίησης του καρκίνου του πνεύμονα (ΚΠ) χρησιμοποιεί την ταξινόμηση TNM, που αποτελεί την εκτίμηση της ανατομικής έκτασης της νόσου σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου, την προσβολή των περιοχικών λεμφαδένων και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων[61]. Το σύστημα σταδιοποίησης βασίζεται στην κλινική ταξινόμηση των παραγόντων αυτών, TNM (T-primary tumor/ πρωτοπαθής όγκος, N-regional nodes/ επιχώριοι λεμφαδένες, M-distant metastasis/ απομακρυσμένες μεταστάσεις) [Εικόνα 4].

Η σταδιοποίηση μπορεί να είναι κλινική, παθολογοανατομική ή επανέναρξης θεραπείας.

Η κλινική σταδιοποίηση (cTNM, cStage) βασίζεται στις πληροφορίες που συλλέγονται για την κλινική κατάσταση του ασθενή πριν τη λήψη απόφασης για την επιλογή της θεραπείας.

Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση (pTNM, pStage) βασίζεται στα αποτελέσματα της παθολογοανατομικής εξέτασης των ιστών που αφαιρέθηκαν από τον ασθενή κατά τη λήψη βιοψίας ή τη χειρουργική εκτομή. Είναι ακριβέστερη όσον αφορά τον προσδιορισμό της έκτασης του όγκου και της προσβολής επιχώριων λεμφαδένων.

Η σταδιοποίηση για την επανέναρξη θεραπείας (rTNM, rStage) (re-treatment staging) έχει ως στόχο την εκτίμηση της έκτασης της νόσου μετά από την αρχική θεραπεία και αποσκοπεί στο σχεδιασμό των επόμενων θεραπευτικών χειρισμών[61].

Stage IV (Metastatic: M1a or M1b, any T, any N)						
Stage IIIB						
Stage IIIA						
Stage IIA			Stage IIB			
Stage IA		Stage IB	Stage IIA	Stage IIB		
T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4	Primary Tumor (T)
≤2cm	>2cm but ≤3cm	>3cm but ≤5cm	>5cm but ≤7cm	>7cm	Any	a. Size
No invasion proximal to lobar bronchus		Main bronchus (≥2cm distal to the carina)		Main bronchus (<2cm distal to the carina)	—	b. Endo-bronchial location
Surrounded by lung or visceral pleura		Visceral pleura		Chest wall/diaphragm/mediastinal pleura/parietal pericardium	Mediastinum/trachea/heart/great vessels/esophagus/vertebral body/carina	c. Local Invasion
		Atelectasis/obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung		Atelectasis/obstructive pneumonitis of entire lung; separate tumor nodule(s) in ipsilateral primary tumor lobe	Separate tumor nodule(s) within the ipsilateral lung but different lobe as the primary mass	d. Other

Εικόνα 4 Σταδιοποίηση του ΚΠ κατά TNM (American Joint Committee on Cancer - AJCC)

Η σταδιοποίηση του καρκίνου είναι ένας από τους πιο αναπαραγόμενους προγνωστικούς παράγοντες. Η ταξινόμηση αυτή είναι μια ισχυρή προγνωστική μεταβλητή καθώς συνοψίζει τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στους τρεις διαφορετικούς παράγοντες[58].

2.4 Ιστολογικοί τύποι του Καρκίνου του Πνεύμονα (ΚΠ)

Κατά την αρχική κλινική υποψία της νόσου, σημαντική είναι όπως είδαμε παραπάνω, η λήψη βιοψτικού υλικού, τόσο για την ιστολογική τεκμηρίωση της νόσου όσο και για το διαχωρισμό των ασθενών σε αυτούς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο (αφορά περίπου το 85% των περιπτώσεων) και στους υπόλοιπους με μικροκυτταρικό τύπο[27]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) χωρίζει τον ΚΠ σε δύο κύριες ιστολογικές κατηγορίες που επιπλέον διαφέρουν ως προς τη βιολογία, τη θεραπεία και την πρόγνωση:

Τον Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα ΜΜΚΠ, (Non Small Cell Lung Cancer- NSCLC) και τον Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα ΜΚΠ, (Small Cell Lung Cancer- SCLC).

Ο ΜΜΚΠ αντιστοιχεί περίπου στο 85% του συνόλου των καρκίνων του πνεύμονα και κατατάσσεται σε 2 βασικούς τύπους: Το μη πλακώδες καρκίνωμα (που περιλαμβάνει το αδеноκαρκίνωμα, το καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα, το βρογχοκυψελιδικό και από άλλους – σπανιότερους - ιστολογικούς τύπους) και το πλακώδες (επιδερμοειδές) καρκίνωμα. Το αδеноκαρκίνωμα είναι ο πιο συχνός τύπος και είναι επίσης ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος στους μη καπνιστές[62]. Προσφάτως δε, δεδομένης και της ανακάλυψης νέων - στοχευμένων – θεραπειών, έχουν αναγνωρισθεί τουλάχιστον 2 υπο-ομάδες ασθενών με αδеноκαρκίνωμα και ιδιαίτερα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά (νέες γυναίκες, μη καπνίστριες, ασιατικής καταγωγής), με εντελώς διαφορετική αιτιοπαθογένεια από πλευράς μοριακής βιολογίας και ξεχωριστή φυσική πορεία νόσου[63].

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν διερευνηθεί αρκετοί κλινικο-εργαστηριακοί παράγοντες (πάνω από 150) που σχετίζονται με την επιβίωση σε ασθενείς με ΜΜΚΠ[64]. Ειδικότερα για αυτούς που διαγιγνώσκονται με μεταστατική νόσο εξ αρχής, οι πιο σταθεροί, ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση φαίνεται να είναι το φύλο, η παρουσία ηπατικών και εγκεφαλικών μεταστάσεων, ο αριθμός των μεταστατικών εντοπίσεων η ΑΚ, το ιστορικό απώλειας βάρους, καθώς και ο αριθμός των κύκλων χημειοθεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς[65].

Επίσης, σε σχετικά πρόσφατη μελέτη που αφορούσε αποκλειστικά ασθενείς με ΜΚΠ, φάνηκε να υπάρχουν κάποιες διαφορές στη σημαντικότητα των προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με το στάδιο της νόσου (αρχικό – περιορισμένο vs. εκτεταμένο) [66]. Ειδικά σε ασθενείς με εκτεταμένο στάδιο οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες ήταν η ηλικία, το ανδρικό φύλο, η ΑΚ, ο συνολικός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, η κρεατινίνη του ορού και ο αριθμός των μεταστατικών εντοπίσεων[58].

Συμπερασματικά, αν και υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 βασικών κατηγοριών της νόσου, κυρίως ως προς τις κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές και τα χορηγούμενα θεραπευτικά σχήματα, η αναμενόμενη επιβίωση των ασθενών με μεταστατική - μη ιάσιμη - νόσο είναι παρόμοια στις 2 κατηγορίες[67]. Επιπλέον, οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες (η έκταση της νόσου και η ΛΚ των ασθενών) είναι επίσης κοινοί μεταξύ των 2 ιστολογικών τύπων[67].

2.5 Προγνωστικοί βιοδείκτες του Καρκίνου του Πνεύμονα

Ως προγνωστικός βιοδείκτης ορίζεται ένα βιομόριο ενδεικτικό της επιβίωσης του ασθενή και της επιθετικότητας του όγκου, ανεξαρτήτως της θεραπείας την οποία θα λάβει[68]. Υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις στη βιβλιογραφία σχετικά με προγνωστικούς βιοδείκτες οι περισσότεροι από τους οποίους όμως δεν μετριοούνται στη συνήθη κλινική πρακτική. Τις περισσότερες φορές, αυτοί οι παράγοντες δεν είναι επαναλήψιμοι και η ανεξάρτητη προγνωστική τους αξία δεν έχει αποδειχθεί, με προσαρμογή στους γνωστούς προγνωστικούς παράγοντες[69]. Οι ακόλουθοι δείκτες έχουν πάντως προταθεί ως προγνωστικοί στον ΚΠ:

Η παρουσία της απώλειας του εξωνίου 19 στον EGFR (LREA) ή η μετάλλαξη του εξωνίου 21 L858R δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης [70, 71]. Η παρουσία kras μετάλλαξης [72] και η υπερέκφραση της πρωτεΐνης p53 αποτελούν προγνωστικούς δείκτες πτωχότερης επιβίωσης σε ασθενείς με NSCLC. Επιπλέον, υψηλότερες τιμές φωσφόρου [68], CEA [73], πρωτεϊνών οξείας φάσης [74], MHC class I-related chain A (sMICA) [75] στον ορό του αίματος των ασθενών με NSCLC αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς δείκτες πτωχότερης συνολικής επιβίωσης.

2.6 Δείκτης Πρόγνωσης Γλασκώβης (ΔΠΓ) - Glasgow Prognostic Score (GPS)

Πρόσφατα, έχει γίνει εμφανές ότι η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που είναι παρούσα ακόμα και σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα αρχικού σταδίου, είναι προγνωστική της εξέλιξης της νόσου και της επιβίωσης. Ο Δείκτης Πρόγνωσης Γλασκώβης (ΔΠΓ) - Glasgow Prognostic Score (GPS) είναι ένας δείκτης φλεγμονώδους αντίδρασης που προκύπτει από την αθροιστική βαθμολόγηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της αλβουμίνης ορού. Ο ΔΠΓ που δείχνει την παρουσία της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και έχει αποδειχθεί ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στον ΚΠ[76]. Επιπλέον είναι εύκολο να υπολογιστεί καθώς περιλαμβάνει εργαστηριακές μετρήσεις ρουτίνας της κλινικής πράξης.

Σε ασθενείς με ΚΠ η άνοδος των επίπεδων της IL-6 στο ορό του αίματος, οδηγεί σε αύξηση της αντίδρασης οξείας φάσης που έχει βρεθεί να συσχετίζεται με κακή διατροφική κατάσταση, κατάσταση μειωμένης λειτουργικής απόδοσης και βραχύτερη επιβίωση[77]. Η φύση της σχέσης μεταξύ του ΔΠΓ και της όρεξης, τη σύνθεσης του σώματος, της λειτουργικής απόδοσης και της ποιότητας ζωής του ασθενή με προχωρημένο καρκίνο έχει μελετηθεί ευρέως[76, 78] ενώ η εκτίμηση

του ΔΠΓ αποδείχτηκε προβλεπτική στην τοξικότητα που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία και αυτό μπορεί εν μέρει να εξηγήσει τη συσχέτιση του δείκτη με κακή κλινική έκβαση σε ασθενείς με μεταστατικό ΚΠ[78].

Σε ασθενείς με προχωρημένο, ανιάτο ΚΠ η απόφαση ως προς την καταλληλότερη θεραπεία (π.χ. χημειοθεραπεία ή μόνο υποστηρικτική φροντίδα) είναι πρόκληση. Σύμφωνα με μια τελευταία μελέτη σύγκρισης προγνωστικών παραγόντων σε αυτούς τους ασθενείς, το σύστημα ταξινόμησης TNM έχει φτάσει το ανώτατο όριο του και επομένως χρησιμοποιούνται άλλοι παράγοντες για να αξιολογήσουν την πρόγνωση και να κατευθύνουν την επιλογή της θεραπείας[79]. Μια μελέτη [76] που έδειξε ότι η απώλεια βάρους (AB), η ΑΚ και ο ΔΠΓ προβλέπουν την επιβίωση στον προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα κατέδειξε ακόμη ότι ο ΔΠΓ έχει ισχυρή προγνωστική ακρίβεια και λειτουργεί σχεδόν πανομοιότυπα με την ΑΚ, ενώ ο συνδυασμός των δύο φάνηκε να βελτιώνει περισσότερο την ακρίβεια στην πρόβλεψη της επιβίωσης. Τα αποτελέσματα μιας ακόμα μελέτης[78] έδειξαν επίσης ότι η ηλικία, το φύλο, η AB, ο τύπος του όγκου, η ΑΚ και ο ΔΠΓ, έχουν προγνωστική αξία σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα. Το γεγονός αυτό σηματοδοτεί ίσως μια νέα μέθοδο για την πρόγνωση στον προχωρημένο ΚΠ.

2.7. Λειτουργική Κατάσταση (ΑΚ) - Performance Status (PS)

Ο δεύτερος πιο επαναλήψιμος προγνωστικός παράγοντας μετά από τη σταδιοποίηση της νόσου, είναι η ΑΚ (Performance Status, PS) του ασθενή, που μετράται με την κλίμακα Karnofsky ή στην κλίμακα της Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS).

Η αρχική περιγραφή της ΑΚ έγινε από τον D.A. Karnofsky το 1948 σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπευτικούς παράγοντες με βάση τα παράγωγα της μουστάρδας και οι οποίοι κατατάσσονταν σε μια εκατοστιαία κλίμακα μεταξύ 0 (θάνατος) και 100 (φυσιολογική δραστηριότητα). Το 1960, η ECOG πρότεινε έναν απλούστερο τρόπο εκτίμησης της λειτουργικής δραστηριότητας – παρόμοιο ουσιαστικά με αυτόν του Karnofsky αλλά σε κλίμακα μόνο 6 βαθμών, από το 0 (ως φυσιολογική δραστηριότητα) έως το 5 (θάνατος). Στην πράξη, οι 2 κλίμακες αποδεικνύονται εξ ίσου αξιόπιστες και χρήσιμες, αν και η ECOG-PS θεωρείται πιο πρακτική και φαίνεται να προτιμάται περισσότερο στην κλινική πρακτική[80,81].

Η ΑΚ έχει συσχετισθεί με μια σειρά σημαντικών κλινικών παραμέτρων όπως η ποιότητα ζωής του ασθενή[82], η πιθανότητα ανταπόκρισης στην αντινεοπλασματική θεραπεία[83] αλλά και με την ολική επιβίωση[49].

Έτσι, σε παλαιότερη μελέτη, φάνηκε να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (PS 0-1 vs 2) τόσο στην επιβίωση (περίπου 3.5 μηνών) όσο και στο ποσοστό που θα επιβιώσει πάνω από 12 μήνες (30% vs. 13%, αντίστοιχα) [51]. Η ΑΚ (που μετράται είτε με την κλίμακα Karnofsky ή με κατάταξη ECOG-PS) παραμένει το χρυσό πρότυπο προγνωστικό

εργαλείο[79,84, 85]. Από πλευράς θεραπευτικής προσέγγισης, η ΛΚ (PS) αποτελεί συνήθως το εργαλείο αξιολόγησης των ασθενών προκειμένου να λάβουν μέρος σε κλινικές μελέτες. Έτσι, στα περισσότερα από τα ερευνητικά πρωτόκολλα για τον καρκίνο του πνεύμονα συμπεριλαμβάνονται συνήθως μόνο ασθενείς με PS 0 ή 1, διότι έχει επανειλημμένως αποδειχθεί ότι ασθενείς με PS \geq 2 παρουσιάζουν δυσμενέστερη κλινική έκβαση αν λάβουν θεραπεία εντός κλινικών μελετών[50]. Επιπλέον η αξία της κλίμακας ECOG έχει ως επί το πλείστον αποδειχθεί για ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο[64] και ως εκ τούτου, κάποιοι ερευνητές έχουν υποστηρίξει ότι η χημειοθεραπεία για τους ασθενείς σταδίου IV θα πρέπει να περιορίζεται σε αυτούς με ΛΚ κατά ECOG: 0 ή 1[69].

Ωστόσο, ο περιορισμός της ΛΚ είναι ότι αποτελεί ουσιαστικά μια υποκειμενική αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας και της λειτουργικότητας του ασθενή[86,87]. Είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη οι περιορισμοί της χρήσης ενός προγνωστικού μέτρου το οποίο είναι υποκειμενικό και μεταβλητό, όταν η πλειοψηφία των θεραπευτικών αποφάσεων επηρεάζονται από αυτό[79].

3. Αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας και της λειτουργικής ικανότητας

Η φυσική δραστηριότητα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την επάρκεια της μυϊκής μάζας και τη νευρομυϊκή λειτουργία[88]. Μειωμένη λειτουργικότητα και μυϊκή αδυναμία είναι εμφανή χαρακτηριστικά σε ασθενείς με καρκίνο[89].

3.1. Διατροφική εκτίμηση

Η υποθρεψία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μειωμένη μυϊκή δύναμη και επιδείνωση της ΛΚ σε ασθενείς με καρκίνο και η αντιμετώπισή της θα μπορούσε, επομένως, να αποκαταστήσει και τη μυϊκή δύναμη[89]. Επιπλέον ο έλεγχος ρουτίνας για τον εντοπισμό του κινδύνου υποθρεψίας στους ασθενείς με κακοήθειες, έχει προταθεί από πολλούς εθνικούς, διεθνείς και εξειδικευμένους οργανισμούς, για την πρόβλεψη τόσο της ανταπόκρισης στη θεραπεία όσο και της έκβασης της νόσου[90].

3.1.1. Εκτίμηση της Απώλειας Βάρους (AB)

Η σημασία της απώλειας βάρους (AB) στον καρκίνο έχει αναγνωριστεί από το 1932 όταν ο Warren σε μια μελέτη μετά θάνατο υπολόγισε ότι το 22% των ασθενών με καρκίνο πεθαίνουν κυρίως ως αποτέλεσμα της καχεξίας.

Η προοδευτική ακούσια AB και ιδιαίτερα η απώλεια μη λιπώδους ιστού, είναι συνήθης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και έχει αναγνωριστεί από καιρό ότι οδηγεί σε επιδείνωση της ΛΚ και της ποιότητας ζωής, καθώς και σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα[76]. Επιπλέον έχει

αποδειχτεί ότι η AB όπως και η ΛΚ προβλέπουν την επιβίωση στον προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα[91]. Παρ' όλα αυτά, επί του παρόντος η πλειονότητα των ασθενών με καρκίνο πεθαίνουν από σήψη, κυρίως επειδή περιπλέκεται η αλληλεπίδραση μεταξύ κακής διατροφικής κατάστασης και επιρρέπειας στις λοιμώξεις[92].

Η προγνωστική αξία της AB σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο και καλή ΛΚ, έχει προ ετών επισημανθεί από πολλούς ερευνητές[93]. Αρκετές μελέτες στο παρελθόν έχουν δείξει ότι η AB κατά την πρώτη επίσκεψη μπορεί να είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας έκβασης τόσο στον ΜΜΚΠ[93,94, 95], όσο και στον ΜΚΠ[93,96,97]. Εξάλλου ορισμένοι ευνοϊκοί για την επιβίωση προγνωστικοί παράγοντες στον ΜΜΚΠ είναι το πρώιμο στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση, η καλή ΛΚ (ECOG 0,1, ή 2) και η $AB < 5\%$ [95].

Ήδη από την κλασσική μελέτη των Dewys και συν.[93], στις αρχές της δεκαετίας του '80 είχε υπολογισθεί ότι η $AB > 5\%$ σχετίζεται με κακή πρόγνωση, ότι αυτό συμβαίνει έως και στο 80% των ασθενών με καρκίνο τελικού σταδίου και ότι στο 20% αυτών αποτελεί τη βασική αιτία θανάτου, κυρίως λόγω αποδόμησης των αναπνευστικών μυών και αναπνευστικής ανεπάρκειας[98]. Η συχνότητα του συνδρόμου είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και του γαστρεντερικού συστήματος[99].

Ωστόσο ο υπολογισμός της επί τοις εκατό απώλειας βάρους, που χρησιμοποιείται ως κοινό κριτήριο στην αρχική εκτίμηση της διατροφικής κατάστασης, αντιπροσωπεύει μια μάλλον υπεραπλουστευμένη διαγνωστική προσέγγιση διότι δε λαμβάνονται υπ' όψη τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των απολεσθέντων ιστών όπως λίπος, μύες, και σε τι ποσοστό[100]. Οι ερευνητές κατέληξαν πρόσφατα ότι οι υφιστάμενοι ορισμοί της κλινικά σημαντικής AB σε ασθενείς με καρκίνο είναι ασαφείς και ετερογενείς και δεν περιλαμβάνουν τις τρέχουσες τάσεις προς την παχυσαρκία[101].

Σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, παραμένει να αποδειχθεί κατά πόσον η AB είναι απλά ένας δείκτης των ασθενών με κακή πρόγνωση ή εάν μειώνει ανεξάρτητα την ικανότητα ορισμένων ασθενών να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με τη χημειοθεραπεία. Μια εναλλακτική εξήγηση είναι ότι η AB σχετίζεται με μειωμένη ανοχή στη χημειοθεραπεία, αυξημένη τοξικότητα και χορήγηση συνολικά λιγότερης χημειοθεραπείας[97].

Πάντως ένας από τους πρώτους και σημαντικότερους παράγοντες που συμβάλλουν στο σύνδρομο της καρκινικής καχεξίας είναι η μείωση της όρεξης και το αυξημένο αίσθημα κορεσμού που οδηγεί σε ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη[76]. Τελευταία πάντως, υπάρχει έντονη συζήτηση για την ανάγκη ανάπτυξης νέων ισχυρών συστημάτων ταξινόμησης που να ενσωματώνουν την ανεξάρτητη προγνωστική σημασία τόσο του Δείκτη Μάζας Σώματος όσο και της ποσοστιαίας απώλειας βάρους[101].

3.1.2. Εκτίμηση της Θρέψης

Τα διατροφικά ερωτηματολόγια διαλογής, όπως της Μικρής Διατροφικής Αξιολόγησης (Mini Nutritional Assessment - MNA), έχουν προταθεί για την έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου[102]. Το ερωτηματολόγιο αυτό που δημιουργήθηκε αρχικά για τη διαλογή και εκτίμηση ηλικιωμένων σε ιδρύματα και είναι ένα μη επεμβατικό και έγκυρο ερωτηματολόγιο που ταξινομεί τους ασθενείς σε τρεις ομάδες: σε υποθρεπτικούς, σε κίνδυνο υποθρεψίας και σε αυτούς που τρέφονται καλά[103].

Η εκτίμηση με το ερωτηματολόγιο MNA είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο εργαλείο διαλογής για τη διατροφική κατάσταση των ηλικιωμένων ασθενών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διατροφική εκτίμηση ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα διότι ξεπερνά τη συνήθη αξιολόγηση της ποσοστιαίας ΑΒ και βελτιώνει περαιτέρω την εκτίμηση της πρόγνωσης[104].

Σε μια μελέτη που αξιολόγησε τη συσχέτιση του ερωτηματολογίου με εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής και καχεξίας, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα, βρέθηκε ότι συσχετίζεται με τους παραπάνω δείκτες και ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη[102].

3.1.3. Ανορεξία

Ως ανορεξία ορίζεται η απώλεια της επιθυμίας λήψης τροφής. Ωστόσο, και σ' αυτή την περίπτωση υπάρχει μια σχετική ασάφεια ως προς την ακριβή της διάγνωση[105]. Η χρήση οπτικών αναλογικών κλιμάκων αποτελεί ένα χρήσιμο επιδημιολογικό εργαλείο, αλλά φαίνεται να μην είναι και τόσο αξιόπιστη ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου η διαταραχή της όρεξης είναι σχετικά μικρή[106]. Εναλλακτικά, ο προσδιορισμός της ανορεξίας στους ασθενείς με καρκίνο μπορεί να βασιστεί στην ανάλυση των επιμέρους συμπτωμάτων που σχετίζονται με την πρόσληψη της τροφής[105]. Με τον τρόπο αυτό, ασθενείς που χωρίς άλλη προφανή αιτία αναφέρουν τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω συμπτώματα χαρακτηρίζονται ως ανόρεκτοι:

1. Πρώιμο κορεσμό
2. Διαταραχές γεύσης
3. Διαταραχές όσφρησης
4. Αποστροφή στο κρέας
5. Ναυτία/έμετοι

Έχει υπολογισθεί ότι έως και το 50% των ασθενών θα παρουσιάσουν κάποια από τις παραπάνω διαταραχές στη διατροφή κατά τη διάγνωση της νόσου[93], ποσοστό που αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο στα τελικά στάδια του καρκίνου[107]. Η ακούσια ΑΒ και η ανορεξία είναι τα συμπτώματα του σύνδρομο καρκινικής καχεξίας το οποίο προκαλεί τουλάχιστον το 20% των θανάτων των ασθενών με καρκίνο[108].

3.1.4. Σύνδρομο Καρκινικής Καχεξίας

Ο σύνθετος όρος «καχεξία», γνωστός από τα Ιπποκρατικά κείμενα, αποτελείται από τις λέξεις «κακή» και «έξη» και αποδίδει την κλινική εικόνα των ασθενών που βρίσκονται σε «κακή κατάσταση». Παρά την πάροδο τόσων αιώνων και την εξέλιξη της ιατρικής, οι μηχανισμοί που προκαλούν το σύνδρομο δεν έχουν γίνει απόλυτα κατανοητοί ενώ μέχρι πρόσφατα υπήρχαν διαφωνίες ως προς τον ακριβή ορισμό του συνδρόμου[88].

Τελικά ο σύγχρονος επιστημονικός ορισμός δόθηκε από μια ομάδα ειδικών μόλις το 2008[109] «Η καχεξία αποτελεί ένα πολύπλοκο μεταβολικό σύνδρομο που σχετίζεται με κάποιο υποκείμενο νόσημα και χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκής μάζας, με ή χωρίς απώλεια λιπώδους ιστού. Το βασικό κλινικό χαρακτηριστικό για τους ενήλικες είναι η AB (διορθωμένη για πιθανή κατακράτηση υγρών) και για τα παιδιά η αναστολή της ανάπτυξης (εξαιρουμένων των ενδοκρινικών διαταραχών). Η ανορεξία, η φλεγμονή, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μυϊκή αποδόμηση συχνά σχετίζονται με την καχεξία. Η καχεξία διαφέρει από την ασιτία, τη σχετιζόμενη με την ηλικία απώλεια μυϊκής μάζας, την κατάθλιψη, τη δυσαπορρόφηση και τον υπερθυρεοειδισμό και προκαλεί αύξηση της νοσηρότητας.»

Όπως γίνεται αντιληπτό, ο ορισμός αυτός δεν αφορά αποκλειστικά την καρκινική καχεξία αλλά περιλαμβάνει όλα τα νοσήματα που μπορεί, σε τελικά στάδια, να προκαλέσουν το σύνδρομο, όπως για παράδειγμα η καρδιακή και η νεφρική ανεπάρκεια, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το σύνδρομο της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, κλπ.

Στο ίδιο άρθρο[109] προτείνονται και τα ακόλουθα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου:

AB άνω του 5% σε διάστημα 12 μηνών ή και λιγότερο (ή δείκτης μάζας σώματος <20kg/m²) και 3 από τα ακόλουθα 5 κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα:

1. Ελάττωση της μυϊκής ισχύος
 2. Κόπωση
 3. Ανορεξία
 4. Χαμηλός δείκτης μάζας ελευθέρου λίπους
 5. Παθολογικές εργαστηριακές τιμές
- I. Αύξηση δεικτών φλεγμονής [C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ιντερλευκίνης (IL) 6]
 - II. Αναιμία (αιμοσφαιρίνη <12g/dL)
 - III. Χαμηλή τιμή λευκωματίνης ορού (<3.2g/dL)

Για την καρκινική καχεξία ο καθορισμός των χαρακτηριστικών του συνδρόμου που υιοθετήθηκε από τους Macdonald et al[110] το 2003, περιλαμβάνει τρία κριτήρια: AB (>5%), ανορεξία και απώλεια μυϊκής μάζας, ενώ οι Fearon et al[111] το 2006 δίνουν: AB (>10% προ νόσου), μειωμένη πρόσληψη τροφής (<1500 kcal/ημερησίως) και συστηματική φλεγμονή (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη >10 mg/l).

Η αιτιολογία της ακούσιας ΑΒ και της καχεξίας είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει τόσο τις αντιδράσεις του όγκου όσο και του ξενιστή[101] ενώ η έγκαιρη αναγνώρισή της παραμένει προβληματική[102].

Ωστόσο, δεν αμφισβητείται ότι διαφέρει από τον υποσιτισμό και δεν μπορεί να αντιστραφεί από την πρόσληψη τροφής και μόνο, και προκαλεί απώλεια μυϊκής μάζας με ή χωρίς απώλεια λιπώδους ιστού[108].

Ένα χρήσιμο μοντέλο για την κατανόηση των διαδρομών της αιτιώδους συνάφειας των παραγόντων που συμβάλλουν, είναι κατηγοριοποίηση σε: πρωτοπαθή και δευτεροπαθή καχεξία[112].

Η πρωτοπαθής καχεξία προκαλείται από την επαγόμενη από τον όγκο, μεταβολική διαταραχή. Η νόσος παράγει προϊόντα όγκου που διαταράσσουν την κανονική επισκευή των ιστών. Ο καταβολισμός επιταχύνεται, ενώ ο αναβολισμός επιβραδύνεται, με αποτέλεσμα την απώλεια ιστού. Επιπλέον, ο καρκίνος προκαλεί συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση.

Η δευτεροπαθής καχεξία προκαλείται από παράγοντες που επηρεάζουν τη διατροφική πρόσληψη, όπως πχ ναυτία, εντοπισμένος στοματικός πόνος, μηχανική απόφραξη από τον όγκο κα.

Η αναγνώριση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που συνδέονται με την καχεξία, έχει οδηγήσει τα τελευταία 15 χρόνια σε πολλές, αλλά ανεπιτυχείς, ερευνητικές προσπάθειες με στόχο να αντιστρέψουν το θρεπτικό έλλειμμα που σχετίζεται με την προοδευτική ανάπτυξη του καρκίνου, μέσω της διατροφικής υποστήριξης[109].

Αν και η ΑΒ έχει από καιρό αναγνωριστεί ως χαρακτηριστικό της καρκινικής καχεξίας, είναι η μείωση της σκελετικής μυϊκής μάζας – η σαρκοπενία - με ή χωρίς απώλεια της λιπώδους μάζας, η οποία είναι πλέον αναπόσπαστο μέρος της διάγνωσης της καρκινικής καχεξίας[111]

3.1.5. Σαρκοπενία

Η Σαρκοπενία εμφανίζεται σε σύνδρομο που συνδέονται με την απώλεια μυϊκής μάζας, όπως η πρωτοπαθής καχεξία, η αδυναμία (Ευθραυστότητα - Frailty), η σαρκοπενική παχυσαρκία[113], και η καρκινική καχεξία[109] και χαρακτηρίζεται από προοδευτική και γενικευμένη απώλεια της σκελετικής μυϊκής μάζας και της μυϊκής δύναμης, με κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων, όπως η σωματική αναπηρία, η κακή ποιότητα της ζωής και ο θάνατος. Η παρουσία της συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών, παρατεταμένη νοσηλεία, καθώς και φτωχότερη επιβίωση[114,115], ενώ η ελάττωση της μυϊκής μάζας μπορεί επίσης να οδηγήσει σε τοξικότητα της χημειοθεραπείας και φτωχότερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία[116]. Το σύνδρομο αποτελεί έναν φαύλο κύκλο που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αντοχή και χαμηλή λειτουργικότητα[117].

Οι παράμετροι της σαρκοπενίας είναι το ποσοστό απώλειας της μυϊκής μάζας και η λειτουργία της, ενώ μετρήσιμες μεταβλητές είναι η μάζα, η δύναμη και η φυσική απόδοση. Η πρόκληση είναι να προσδιοριστεί ο καλύτερος τρόπος για να μετρηθούν με ακρίβεια[118].

Η διάγνωση βασίζεται στην τεκμηρίωση χαμηλής μυϊκής μάζας που είναι το σταθερό κριτήριο, σε συνδυασμό, είτε με μειωμένη μυϊκή δύναμη είτε με το κριτήριο της χαμηλής σωματικής απόδοσης. Το σκεπτικό για τη χρήση των δύο κριτηρίων είναι ότι η μυϊκή δύναμη δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τη μυϊκή μάζα, και η σχέση μεταξύ της δύναμης και της μυϊκής μάζας δεν είναι ευθύγραμμη[117, 119]. Έτσι, ο καθορισμός της σαρκοπενίας μόνο από την άποψη της μυϊκής μάζας είναι πολύ στενός και μπορεί να είναι περιορισμένης κλινικής αξίας[119,120].

3.1.6.Προσδιορισμός της μυϊκής μάζας

Ο προσδιορισμός της μυϊκής μάζας στην κλινική πράξη γίνεται με Dual energy X-ray absorptiometry (DXA), Bioimpedance analysis (BIA), και ανθρωπομετρία, ενώ στην έρευνα εκτός των παραπάνω, χρησιμοποιείται και η computed tomography (CT), Magnetic resonance imaging(MRI), κα. Για την της μυϊκής δύναμης τόσο στην έρευνα όσο και στην πράξη, εξέχουσα θέση έχει η χρήση του handgrip strength. Τέλος ο προσδιορισμός της σωματικής απόδοσης στη διάγνωση της σαρκοπενίας πραγματοποιείται με το Short Physical Performance Battery (SPPB) το Usual gait speed, το Get-up-and-go test με επιπλέον το Stair climb power test στην έρευνα.

3.2. Εκτίμηση των φυσικών επιδόσεων

Σε ασθενείς με προχωρημένο ΚΠ η απόφαση ως προς την πλέον κατάλληλη θεραπεία (π.χ. χημειοθεραπεία ή μόνο υποστηρικτική φροντίδα) είναι πρόκληση[6]. Η μειωμένη λειτουργικότητα και η μυϊκή αδυναμία είναι όπως ειπώθηκε παραπάνω, εμφανή χαρακτηριστικά σε ασθενείς με καρκίνο. Επιπλέον σε ηλικιωμένους ασθενείς το σύστημα κατάταξης TNM έχει φτάσει το ανώτατο όριο του και ως εκ τούτου, άλλοι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της πρόγνωσης, κατευθύνουν τη θεραπεία[121].

Η εκτίμηση των φυσικών επιδόσεων και της λειτουργικότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο αποτελεί τη βάση της αξιολόγησης στη γηριατρική ογκολογία[25]. Για την εκτίμηση της φυσικής επίδοσης υπάρχει διαθέσιμο ένα ευρύ φάσμα των δοκιμασιών σωματικής απόδοσης, συμπεριλαμβανομένων της Δοκιμασίας Σύντομης Συστάδας εκτίμησης της Φυσικής Κατάστασης (ΣΣΦΚ) - Short Physical Performance Battery, (SPPB), το τεστ της Ταχύτητας Βάδισης 4 μέτρων (TB4μ) - 4meters gait speed (4MGS), η δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών – 6 min Gait και ο υπολογισμός της δύναμης ανάβασης σκάλας[122].

3.2.1.Προσδιορισμός της Μυϊκής Δύναμης

Η μυϊκή δύναμη προσδιορίζεται με τεχνικές μέτρησης που μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη.

Έρευνες έδειξαν ότι ο υπολογισμός της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης η δυναμομετρία χειρολαβής είναι τεχνικές που προσδιορίζουν τη λειτουργία των σκελετικών μυών στο θωρακικό τοίχωμα και στα άνω άκρα, αντίστοιχα[123, 124].

Η ισχύς της χειρολαβής (Handgrip strength – HGS) φαίνεται να προβλέπει την επιβίωση και συνδέεται με αλλαγές στη σύνθεση του σώματος, με τη διατροφική κατάσταση, με τη φλεγμονή, και τη λειτουργική ικανότητα σε αρκετές χρόνιες παθήσεις. Επίσης σχετίζεται με την επιβίωση και με σημαντικά βιολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά, καθώς και με την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο[125].

Τα χαμηλά επίπεδα μέτρησης της ισχύος κατά τη δυναμομετρία του άνω άκρου είναι ένας κλινικός δείκτης φτωχής κινητικότητας – λειτουργικότητας και καλύτερο προγνωστικό στοιχείο για την κλινική έκβαση σε σχέση με τα χαμηλά ποσοστά της μυϊκής μάζας[126]. Στην πράξη, υπάρχει επίσης μια γραμμική σχέση μεταξύ της αρχικής τιμής της δυναμομετρίας άνω άκρου και τα περιστατικά μειωμένης λειτουργικότητας στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (εκτιμημένα με το πρωτόκολλο Activities of Daily Living -ADL)[127].

Τα επίπεδα ισχύος της μυϊκής δύναμης των διαφόρων μυϊκών ομάδων μελών του σώματος συσχετίζονται, και επομένως, η δυναμομετρία του άνω άκρου που μετράται σε κανονικές συνθήκες με ένα καλά μελετημένο μοντέλο φορητού δυναμόμετρου χειρολαβής με ελατήρια, σε πληθυσμό αναφοράς μπορεί να είναι ένα αξιόπιστο υποκατάστατο της πιο περίπλοκης μέτρησης της μυϊκής δύναμης στα άνω και κάτω άκρα[118]. Μετριέται σε κιλά (kg) και οι φυσιολογικές τιμές διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 30 και 50 kg, ενώ τα όρια αποκοπής που συνήθως χρησιμοποιούνται σε ανήλικες είναι για τους άντρες >30kg και για τις γυναίκες >20kg[128].

3.2.2 Εργαλειοθήκες εκτίμησης της Φυσικής Κατάστασης

Για την λεπτομερή και αξιόπιστη εκτίμηση της φυσικής κατάστασης προτείνονται έγκυρες εργαλειοθήκες όπως αυτή της Εκτίμησης της Κινητικής Λειτουργίας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ[129], καθώς και συστάδες εκτίμησης της φυσικής κατάστασης όπως η δοκιμασία Σύντομης Συστάδας εκτίμησης της Φυσικής Κατάστασης (ΣΣΦΚ) - Short Physical Performance Battery(SPPB) [22].

Η ΣΣΦΚ είναι ένα σύνθετο εργαλείο υπολογισμού της φυσικής απόδοσης, που μετά από πρόσφατες ουσιαστικές αλλαγές που έχουν οριστεί, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα πρότυπο μέτρο υπολογισμού της φυσικής απόδοσης τόσο στην έρευνα και όσο την κλινική πρακτική[130]. Αποτελείται από ένα σύνολο αντικειμενικών μετρήσεων της φυσικής επίδοσης των κάτω άκρων και έχει συσχετισθεί με μια πληθώρα κλινικών παραμέτρων όπως έκπτωση της ΑΚ, παρατεταμένη

ενδονοσοκομειακή νοσηλεία και αυξημένη θνησιμότητα τόσο σε υγιείς ηλικιωμένους[22] όσο και σε ασθενείς[23].

Η ΣΣΦΚ αξιολογεί την ισορροπία, τη βάδιση, τη δύναμη και την αντοχή, εξετάζοντας τρεις παραμέτρους: την ικανότητα ενός ατόμου να σταθεί με τα πόδια ενωμένα και παράλληλα, το χρόνο ταχύτητας βάδισης (TB) 4 μέτρων και το χρόνο έγερσης από την καρέκλα και επιστροφής στην καθιστή θέση πέντε φορές [22]. Είναι ένα σύνθετο εργαλείο ξεχωριστών δοκιμασιών που μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν και μεμονωμένα στην έρευνα της σαρκοπενίας, ενώ έχει πρόσφατα προταθεί από μια διεθνή ομάδα εργασίας για χρήση ως ένα λειτουργικό μέτρο έκβασης σε κλινικές δοκιμές σε αδύναμα και ηλικιωμένα άτομα[122].

Τα ευρήματά πρόσφατης έρευνας που σύγκρινε την ΣΣΦΚ έναντι της μεμονωμένης χρήσης της TB 4-μέτρων (που περιλαμβάνεται στην ΣΣΦΚ), σε ηλικιωμένες ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο, έδειξαν εξίσου σημαντικά αποτελέσματα και για τα δύο εργαλεία μέτρησης, στην πρόβλεψη της θνησιμότητας στη γηριατρική ογκολογία[25]. Μέχρι σήμερα υπάρχει σοβαρή έλλειψη στοιχείων που να εστιάζουν στην προσπάθεια ενοποίησης των διαθέσιμων εργαλείων σε ένα ενιαίο εργαλείο διαλογής κινδύνου για ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο[25].

3.2.3. Ταχύτητα βάδισης 4 μέτρων (TB 4μ) - 4meters gait speed (4MGS)

Η ταχύτητα βάδισης 4 μέτρων - TB4μ (4meters gait speed – 4MGS), που συναντάται και με τους όρους ταχύτητα βηματισμού ή ταχύτητα βαδίσματος (walking speed or gait velocity), περιλαμβάνεται στον τομέα Εκτίμησης της Κινητικής Λειτουργίας της Εργαλειοθήκης του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ [Motor Function Domain of the National Institutes of Health (NIH) Toolbox], λόγω της αντικειμενικότητας, της εγκυρότητας, της αξιοπιστίας, της ελεύθερης χρήσης και της ευκολίας στη χορήγηση[129]. Επίσης η TB4μ έχει προταθεί ως το «έκτο των ζωτικών σημείων» λόγω της ικανότητάς της να προβλέπει μελλοντικά την κατάσταση της υγείας, αλλά κυρίως λόγω της ευκολίας στη χορήγηση, της ευκολίας στη βαθμολόγηση και ερμηνεία και λόγω του ελάχιστου κόστους[131].

Οι ερευνητές αναφέρουν τη χρήση διαφορετικών αποστάσεων, όπως 20 πόδια, 10 ή 20 μέτρα, για τον προσδιορισμό της TB[131, 132].

Η δοκιμασία της TB γίνεται με δύο τρόπους. Ο ένας που ονομάζεται Άνετη (ή προτιμώμενη) Ταχύτητα Βάδισης – ATB, (comfortable (or preferred) gait speed - CGS), ορίζεται ως συνηθισμένος, κανονικός ρυθμός που επιλέγει το ίδιο το άτομο και ο άλλος ονομάζεται Γρήγορη (ή μέγιστη) Ταχύτητα Βάδισης – ΓTB, (fast (or maximum) gait speed - FGS), και γίνεται με την “ταχύτερη δυνατή με ασφάλεια” αυτο-επιλεγμένη ταχύτητα ενός ατόμου[131, 133]. Κανονιστικά δεδομένα έχουν παρασχεθεί και για τις δύο κατηγορίες του τεστ (CGS και FGS) από Bohannon και Lusardi et al.[133,134](Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Μέσες τιμές της Άνετης Ταχύτητας Βάδισης και της Γρήγορης Ταχύτητας Βάδισης ανά φύλο και δεκαετία ηλικίας. [134]

Gender/ Decade	Comfortable gait speed (cm/sec)	Maximum gait speed (cm/sec)
Men		
20s	139.3	253.3
30s	145.8	245.6
40s	146.2	246.2
50s	139.3	206.9
60s	135.9	193.9
70s	133.0	207.9
Women		
20s	140.7	246.7
30s	141.5	234.2
40s	139.1	212.3
50s	139.5	201.0
60s	129.6	177.4
70s	127.2	174.9

Σε σχέση με την ΣΣΦΚ, η TB4μ είναι πιο κατάλληλη για εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πρακτική ενώ η προγνωστική αξία των δύο για αρνητικά συμβάντα σχετιζόμενα με την υγεία έχει αποδειχθεί ισοδύναμη [135]. Η μέτρηση της TB4μ απαιτεί λίγο χώρο, λίγο χρόνο και μικρή κατάρτιση, που την καθιστούν ελκυστικό μέτρο ρουτίνας των φυσικών επιδόσεων [25, 136].

Ο Klepin και οι συνεργάτες του [137] έδειξαν ότι η χρήση του τεστ της TB4μ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη αναπηρίας και θνησιμότητας σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με καρκίνο.

Πίνακας 2 Μέσος όρος της μέγιστης ταχύτητας βάδισης όπως παρουσιάζεται με βάση το φύλο, την ηλικία και συνολικά.

Ηλικία (έτη)	Φύλο	Μέση τιμή της γρήγορης-μέγιστης TB (m/sec)
60-69	Άνδρες	1.96
	Γυναίκες	1.81
	Συνολικά	1.84
70-79	Άνδρες	1.94
	Γυναίκες	1.80
	Συνολικά	1.86
80-89	Άνδρες	1.29
	Γυναίκες	1.20
	Συνολικά	1.23
90-91	Άνδρες	1.27
	Γυναίκες	1.05
	Συνολικά	1.08

Η TB4μ με όριο το 0,8/m περιλαμβάνεται στον αλγόριθμο που προτείνει Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία σε Ηλικιωμένους (European Working Group on Sarcopenia in Older People-EWGSOP) για τον ορισμό και τη διάγνωση της σαρκοπενίας σε ηλικιωμένα άτομα[118].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Δεδομένου ότι η ακριβέστερη πρόβλεψη του προσδόκιμου επιβίωσης έχει καθοριστική σημασία τόσο για τη λήψη θεραπευτικών και ερευνητικών αποφάσεων όσο και για τον προγραμματισμό της ζωής του ασθενή, ο γενικός στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί ένα σύνολο εργαλείων ώστε να αναγνωριστούν νέα πιο αξιόπιστα και εύκολα στην εφαρμογή, εργαλεία εκτίμησης και υπολογισμού της πρόγνωσης των ασθενών με νεοπλασματική νόσο του πνεύμονα.

Πρωταρχικός σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν, η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της δοκιμασίας TB4μ σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα και ΛΚ (ECOG-PS) 0 και 1, που προσήλθαν και εκτιμήθηκαν για να λάβουν συστηματική χημειοθεραπεία 1ης γραμμής στο Τμήμα Εξωτερικής Χημειοθεραπείας της Ογκολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Επιπλέον τα δεδομένα συσχετίστηκαν με δημογραφικά και άλλα κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα καθώς και με την κλινική έκβαση της νόσου.

Με την παρούσα κλινική μελέτη εκτιμήθηκε για πρώτη φορά, σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο του πνεύμονα, το τεστ TB4μ και εξετάστηκε η σχέση του με τις υπόλοιπες κλινικο-εργαστηριακές παραμέτρους που συνήθως αξιολογούνται κατά την έναρξη της θεραπείας. Επιπλέον, εξετάστηκε ο προγνωστικός και ο προβλεπτικός του ρόλος.

Τα ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι:

1. Ποια είναι η συσχέτιση της ταχύτητας βάδισης με τα δημογραφικά δεδομένα και με τις κλινικο-εργαστηριακές παραμέτρους κατά τη διάγνωση της νόσου;

2. Ποιος είναι ο προβλεπτικός και ο προγνωστικός ρόλος της ταχύτητας βάδισης;

Η κλινική σημασία του πρωτοκόλλου έγκειται στην περαιτέρω διαστρωμάτωση των ασθενών που κατά την κρίση του θεράποντα ογκολόγου έχει άριστη/πολύ καλή λειτουργική ικανότητα (PS = 0-1), καθώς και στην ανάδειξη της δοκιμασίας της TB4μ ως μιας σημαντικής επικουρικής μεθόδου αξιολόγησης που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί είτε στην καθημερινή κλινική πρακτική είτε στα πλαίσια της κλινικής έρευνας.

2. Πληθυσμός της μελέτης και Μέθοδος

Εξετάστηκε η σχέση της TB4μ με τις υπόλοιπες κλινικο-εργαστηριακές παραμέτρους που συνήθως αξιολογούνται κατά την έναρξη της θεραπείας. Επιπλέον, μελετήθηκε ο προγνωστικός και ο προβλεπτικός ρόλος της TB4μ. Τα δεδομένα συσχετίστηκαν με δημογραφικά και άλλα κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα καθώς και με την κλινική έκβαση της νόσου.

Στους ίδιους ασθενείς εκτιμήθηκε παράλληλα η διατροφική κατάσταση αφού όπως είδαμε παραπάνω η διατροφή αποτελεί μείζον θέμα στους ασθενείς με καρκίνο και η επιδείνωση της θρέψης

μπορεί να προκύψει τόσο από την πορεία της νόσου όσο και από τη θεραπεία της. Επίσης, στα πλαίσια του συνδρόμου της καρκινικής καχεξίας, που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο του πνεύμονα και έχει αναγνωριστεί ότι σχετίζεται με απώλεια μυϊκής μάζας και μυϊκής δύναμης, υπολογίστηκαν αυτές οι παράμετροι με ανάλογα εργαλεία.

Ένταξη στη μελέτη

Στη μελέτη μπορούσαν να ενταχθούν όλοι οι ασθενείς, άνω των 18 ετών, με τοπικά εκτεταμένο (ανεγχείρητο) ή μεταστατικό, ΜΜΚΠ που προσήλθαν στο Τμήμα Εξωτερικής Χημειοθεραπείας, της Ογκολογικής Κλινικής, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας. Η καταγραφή των ασθενών έγινε σε προκαθορισμένο χρονικό διάστημα και συγκεκριμένα από τις 1/1/2012 έως και τις 31/7/2013 (συνεχόμενη καταγραφή). Σε όλους τους ασθενείς έπρεπε να υπάρχει ιστοπαθολογική ή/και κυτταρολογική τεκμηρίωση της διάγνωσης της νόσου. Κατά την αρχική εκτίμηση υπολογίστηκε η ΛΚ και στη μελέτη εντάχθηκαν μόνο όσοι είχαν κλινικώς «άριστη» ή «πολύ καλή», δηλαδή (PS: 0,1). Τέλος, όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το σκοπό της μελέτης και υπέγραψαν το σχετικό έντυπο συγκατάθεσης.

Κριτήρια αποκλεισμού

Ασθενείς που δεν ήταν δυνατόν για οποιονδήποτε λόγο (ιατρικό, γλωσσικό, κλπ) να κατανοήσουν το σκοπό της μελέτης ή δεν δέχθηκαν να υπογράψουν το προαναφερόμενο έντυπο αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επίσης, αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό 2ου νεοπλασματος, εξαιρουμένων του μη μελανωτικού καρκίνου του δέρματος και του in situ πλακώδους καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας. Επιπλέον, εξαιρέθηκαν όλοι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μείζονα χειρουργική επέμβαση τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη καθώς και αυτοί που για οποιοδήποτε άλλο λόγο παρουσίαζαν παροδική επιβάρυνση της σωματικής τους ικανότητας (πχ λοίμωξη, τραύμα).

Δημογραφικά στοιχεία

Κατά την ένταξη στη μελέτη καταγράφηκαν η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ και το ιστορικό καπνίσματος. Για το ιστορικό καπνίσματος οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: ενεργείς καπνιστές/πρώην καπνιστές και μη καπνιστές. Ως πρώην καπνιστές κατηγοριοποιήθηκαν εκείνοι που διέκοψαν το κάπνισμα για διάστημα >1 έτος από την ένταξη στη μελέτη. Καταγράφηκαν επίσης το στάδιο της νόσου και ο ιστολογικός τύπος του καρκίνου.

Αρχική ογκολογική εκτίμηση

Κατά την αρχική κλινική εκτίμηση και σύμφωνα με το κλινικό στάδιο της νόσου και τον ιστολογικό τύπο, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: Στη μία κατατάχτηκαν αυτοί που διαγνώστηκαν με “αδενοκαρκίνωμα” και στην άλλη όλοι οι υπόλοιποι (πχ. με πλακώδες, μεγαλοκυτταρικό, αδενοσάρκωμα, κλπ). Επιπλέον, στους ασθενείς με μεταστατική νόσο, καταγράφηκαν συγκεκριμένα οι εναποθέσεις της νόσου: Οστικές, σπλαχνικές μεταστάσεις και εντοπίσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

	N	%
Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)		
<20	4	6,5
20 - <24	15	24,2
24 - <30	34	54,8
≥30	9	14,5
Κάπνισμα		
Πρώην/Ενεργείς καπνιστές	53	85,5
Μη καπνιστές	9	14,5
Στάδιο		
III	16	25,8
IV	46	74,2
Ιστολογικός τύπος		
Αδενοκαρκίνωμα	29	47,8
Άλλο	33	53,8
Μεταστάσεις		
Οστικές	12	19,4
Σπλαχνικές	20	32,3
ΚΝΣ	6	9,7

Εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης (ΛΚ)

Η ΛΚ υπολογίστηκε από τον θεράποντα ογκολόγο σύμφωνα με την προτεινόμενη κλίμακα κατά Eastern Cooperative Oncology Group-performance status (ECOG-PS). Ασθενείς που εκτιμήθηκε ότι είχαν PS 0 ή 1 εντάχθηκαν στη μελέτη. (Πίνακας 4)

Πίνακας 4 Κλίμακα ECOG PS.

Βαθμός	
0	Πλήρης κινητοποίηση, ικανότητα τέλεσης όλων των δραστηριοτήτων όπως από πριν την εμφάνιση της νόσου
1	Περιορισμός της συνολικής δραστηριότητας αλλά πλήρης κινητοποίηση και ικανότητα τέλεσης ελαφριάς εργασίας (δουλειές γραφείου)
2	Κινητοποίηση σε ποσοστό όχι λιγότερο του 50% της ημέρας και ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης αλλά αδυναμία τέλεσης καθημερινών εργασιών.
3	Περιορισμένη ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης. Παραμονή ξαπλωμένος ή καθιστός σε χρόνο >50% της ημέρας.
4	Πλήρης ανικανότητα αυτοεξυπηρέτησης. Κατακεκλιμένος ασθενής.
5	Θάνατος

Εργαστηριακός Έλεγχος

Κατά την προσέλευση των ασθενών αναλύθηκαν (με τις καθιερωμένες μεθόδους που χρησιμοποιούνται από το Αιματολογικό και Βιοχημικό Εργαστήριο του ΠΓΝΛ) οι ακόλουθες εργαστηριακές παράμετροι: Αιμοσφαιρίνη ορού (hemoglobin, Hb), απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων (Neutrophils, Neut), απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (Lymphocytes, Lymph), αλβουμίνη ορού (Albumine, Alb) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP). Ο εργαστηριακός έλεγχος έγινε πριν από την έναρξη χορήγησης της συστηματικής αντινεοπλασματικής θεραπείας. Οι ασθενείς που είχαν οποιοδήποτε νόσημα (οξύ ή χρόνιο) το οποίο δυνητικά θα επηρέαζε τις τιμές κάποιων από τις προαναφερόμενες εξετάσεις (πχ οξεία λοίμωξη), εντάχθηκαν στη μελέτη χωρίς ωστόσο να καταγραφούν (και να υπολογισθούν στην ανάλυση) οι συγκεκριμένες τιμές.

Σωματομετρία

Κατά την ένταξη στη μελέτη σ' όλους τους ασθενείς μετρήθηκε το σωματικό βάρος (σε kg) (με ελαφρύ ρουχισμό) και το ύψος (σε m). Η μετρούμενη τιμή του σωματικού βάρους διορθώθηκε σε περίπτωση παρουσίας υγρών στον 3ο χώρο. Ακολούθως, υπολογίσθηκε ο ΔΜΣ, σύμφωνα με τον τύπο $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{βάρος} / \text{ύψος}^2$ (σε kg/m^2). Επιπλέον, οι ασθενείς ρωτήθηκαν για πιθανή μεταβολή του σωματικού τους βάρους κατά τους τελευταίους 3 και 6 μήνες και υπολογίσθηκε το ποσοστό (%) της μεταβολής αυτού.

Πρωτόκολλο Mini Nutritional Assessment

Λεπτομερέστερη εκτίμηση της κατάστασης της θρέψης έγινε με τη χρήση του πρωτοκόλλου Mini Nutritional Assessment (MNA) [103].

Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 2 μέρη: Το πρώτο είναι της Διαλογής και το δεύτερο της Εκτίμησης είναι εκτενέστερο και χορηγείται όταν η διαλογή δείξει κίνδυνο υποθρεψίας (Παράρτημα 1). Η διαλογή βασίζεται σε 6 ερωτήσεις που αναφέρονται σε μεταβολές στην πρόσληψη της τροφής (ανορεξία), στο ιστορικό ΑΒ (με όριο το 5% μέσα στους τελευταίους 3 μήνες), την κινητικότητα, την παρουσία οξέως ψυχολογικού στρες, το ιστορικό χρόνιων νευρο-ψυχιατρικών νοσημάτων (άνοια, κατάθλιψη) και τέλος στο ΔΜΣ που υπολογίζεται όπως προαναφέρθηκε. Το εύρος της βαθμολογίας είναι 0-14 βαθμοί και μια βαθμολογία ≥ 12 δηλώνει ότι η κατάσταση της θρέψης είναι ικανοποιητική, ενώ ≤ 11 σημαίνει ότι ο ασθενής είναι πιθανόν να αντιμετωπίζει κίνδυνο υποθρεψίας. Ακολουθείται η συμπλήρωση και του 2ου μέρους του πρωτοκόλλου, αυτό της εκτίμησης. Σ' αυτό το μέρος περιλαμβάνονται ερωτήσεις για την ικανότητα ανεξάρτητης διαβίωσης, τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, την παρουσία ελκών κατάκλισης, το συνολικό αριθμό των ημερήσιων γευμάτων, το είδος της τροφής που καταναλώνεται, τα προσλαμβανόμενα υγρά, τη δυνατότητα λήψης γευμάτων χωρίς βοήθεια καθώς και 2 ερωτήσεις αυτοεκτίμησης που αφορούν τη θρέψη και τη γενικής κατάστασης της υγείας. Επιπλέον, περιλαμβάνονται 2 σωματομετρικές μετρήσεις που σχετίζονται με τη μυϊκή μάζα. Καταγράφεται η περίμετρος του βραχιονίου και η περίμετρος της γαστροκνημίας σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες του πρωτοκόλλου. Το άθροισμα της εκτίμησης προστίθεται στη βαθμολογία της διαλογής και προκύπτει το συνολικό αποτέλεσμα:

- αποτέλεσμα βαθμολογίας > 24 : επαρκής θρέψη
- αποτέλεσμα βαθμολογίας 17 - 23,5: αυξημένος κίνδυνος υποθρεψίας
- αποτέλεσμα βαθμολογίας < 17 : υποθρεψία

Μυϊκή μάζα

Η μέτρηση της μυϊκής μάζας (διορθωμένη για το ύψος του ασθενή) έγινε με βάση το δείκτη Skeletal Mass Index (SMI). Συνοπτικά, υπολογίστηκε το εμβαδόν της επιφάνειας των σκελετικών μυών στο επίπεδο του Ο3 του οσφυϊκού σπονδύλου. Χρησιμοποιήθηκαν οι υπάρχουσες αξονικές τομογραφίες άνω κοιλίας που γίνονται σε όλους τους ασθενείς για τη σταδιοποίηση της νόσου. Η ανάλυσή τους για τον υπολογισμό της μυϊκής μάζας έγινε με τη χρήση του ειδικού λογισμικού "Slice-O-MaticV4.2" (Tomovision, Montreal, Canada). Η επιλογή του συγκεκριμένου επιπέδου γίνεται με βάση έρευνα που έδειξε σχετικά καλή αντιστοίχιση του επιπέδου αυτού με τη συνολική σωματική αναλογία μυϊκής μάζας/λιπώδους ιστού σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα [138]. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε για ανάλυση η εικόνα που εμπεριείχε και τις 2 εγκάρσιες αποφύσεις του Ο3 σπονδύλου. Ως εμβαδόν μυϊκής μάζας θεωρήθηκε οποιαδήποτε τιμή μονάδων Hounsfield μεταξύ των τιμών -29 και +150 στις ανατομικές περιοχές που αναμένονταν να αντιστοιχούν στις μυϊκές ομάδες της δεδομένης επιφάνειας εκτομής (παρασπονδυλικοί μύες, εγκάρσιος κοιλιακός, λοξοί

κοιλιακοί και ορθός κοιλιακός μυς). Ο υπολογισμός της επιφάνειας μυϊκής μάζας (σε cm²) έγινε από άθροιση των εικονοστοιχείων/pixels (που είχαν τις προκαθορισμένες τιμές μονάδων Hounsfield).

Μυϊκή Δύναμη

Η μυϊκή δύναμη μετρήθηκε με βάση τη χειρο-δυναμομέτρηση (hand-grip strenght) του επικρατούντος άνω άκρου (του άκρου που χρησιμοποιείται). Για τη μέτρηση χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Baseline® Digital Smedley Spring Dynamometer, ένα δυναμόμετρο παλάμης με ελατήρια, και ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:

1. Επίδειξη του δυναμόμετρου και επεξήγηση της διαδικασίας στον ασθενή.
2. Τοποθέτηση του ασθενή σε όρθια θέση, με τα άνω άκρα σε ελαφρά απαγωγή και τον αγκώνα του επικρατούντος άνω άκρου σε ελαφριά κλίση.
3. Ακολούθως δόθηκε η εντολή για άπαξ σύσφιξη της λαβής του δυναμόμετρου παλάμης με τη μέγιστη δύναμη.
4. Η διαδικασία επαναλήφθηκε 3 φορές με διαφορά 10-20 sec προς αποφυγή μυϊκού κάματος.
5. Καταγράφηκε η μέγιστη ασκούμενη δύναμη (σε kg) σε κάθε προσπάθεια και προσμετρήθηκε η καλύτερη επίδοση.

Οι επιδόσεις της δυναμομετρίας διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία και το φύλλο με τα φυσιολογικά όρια να κυμαίνονται από 30-50 kg[128].

(Μέγιστη) Ταχύτητα Βάδισης (MTB4μ)

Για τον υπολογισμό της TB επιλέχτηκε η Μέγιστη Ταχύτητα Βάδισης 4 μέτρων (fast gait speed - FGS) έναντι της Άνετης και εφαρμόστηκε το πρωτόκολλο που περιλαμβάνει ζώνη επιτάχυνσης αντί αυτού που ξεκινά τη χρονομέτρηση από το ξεκίνημα της βάδισης. Στα πρωτόκολλα που περιγράφονται από τους Bohannon, Lusardi et al, και Steffen et al, υπάρχει μια φάση επιτάχυνσης και μια φάση επιβράδυνσης ως μέρος της διαδρομής της TB. Η απόστασεις επιτάχυνσης και επιβράδυνσης είναι απαραίτητες για να εξασφαλιστεί ότι ο ασθενής θα έχει τη μέγιστη ταχύτητα στην έναρξη της χρονομέτρησης και ότι δεν θα επιβραδύνει μέσα στην καθορισμένη απόσταση μέτρησης των τεσσάρων μέτρων.

Για τη διαδικασία χρησιμοποιήθηκε λοιπόν, ένα σημείο εκκίνησης σε έναν ήσυχο διάδρομο του τμήματος, μήκους 6 μέτρων και ένα χρονόμετρο. Το πρώτο μέτρο χρησιμοποιήθηκε ως «ζώνη επιτάχυνσης», τα επόμενα 4m ήταν η «ζώνη μέτρησης» και το τελευταίο η «ζώνη επιβράδυνσης». Οι ζώνες αυτές σηματοδοτήθηκαν με αυτοκόλλητη ταινία στο πάτωμα.

Το τεστ χορηγήθηκε ως εξής: Η νοσηλεύτρια ενημέρωνε και εξηγούσε τη διαδικασία στον ασθενή. Ακολούθως του έδινε εντολή να ξεκινήσει πίσω από το σημείο εκκίνησης, να επιταχύνει εντός του πρώτου μέτρου (κάνοντας τα πρώτα 1 - 3 βήματα) και ακολούθως να βαδίζει όσο το

δυνατόν γρηγορότερα αλλά με ασφάλεια, εντός της ζώνης μέτρησης και τέλος να επιβραδύνει και να σταματήσει εντός του τελευταίου μέτρου. Το πρωτόκολλο όπως περιγράφεται στην εργαλειοθήκη του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ, οι συμμετέχοντες καθοδηγούνται να περπατήσουν με τον ταχύτερο δυνατό ρυθμό και με ασφάλεια στην καθορισμένη απόσταση, καθώς καταγράφεται ο χρόνος. Η διαδικασία επαναλαμβάνονταν και δεύτερη φορά και τελικά καταγράφονταν ο καλύτερος από τους 2 χρόνους. Σε αρκετούς ασθενείς κρίθηκε απαραίτητο να γίνει το τεστ μία φορά δοκιμαστικά και χωρίς χρονομέτρηση, ώστε να εξασφαλιστεί ότι κατανοήθηκε η διαδικασία. Μόνο όταν εκτελούσε σωστά τη δοκιμαστική γινόταν η οριστική μέτρηση, ώστε η χορήγηση του τεστ να είναι αξιόπιστη και συνεκτική. Το τεστ χορηγήθηκε από μία κλινικά έμπειρη νοσηλεύτρια του Τμήματος Εξωτερικής Χημειοθεραπείας μετά από τη σχετική ακολουθούσε τις συγκεκριμένες οδηγίες του πρωτοκόλλου.

Η MTB4μ του κάθε ασθενή υπολογίστηκε από το πηλίκο της απόστασης της ζώνης μέτρησης, δηλ. τα 4 μέτρα, διά τον μετρούμενο χρόνο σε δευτερόλεπτα (m/sec). Ο χρόνος που χρειαζόνταν για να ολοκληρωθεί το τεστ σε κάθε ασθενή κυμάνθηκε από 2-5 λεπτά.

Παρακολούθηση (Follow up)

Μετά την αρχική ογκολογική κλινική εκτίμηση, καταγράφηκε το είδος και η ανταπόκριση της αντινεοπλασματικής θεραπείας και οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για όλο το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου της νόσου (progression free survival, PFS). Αυτό ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα από την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας έως την αποδεδειγμένη κλινικά ή/και εργαστηριακά πρόοδο της νόσου ή το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Ως χρόνος συνολικής επιβίωσης του κάθε ασθενή (overall survival, OS), ορίστηκε το διάστημα από την ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου έως την ημερομηνία θανάτου. Για τους ασθενείς που η ημερομηνία θανάτου δεν ήταν γνωστή, χρησιμοποιήθηκε η ημερομηνία της τελευταίας επίσκεψης παρακολούθησης (date of last follow up). Η επιβίωση των ασθενών που ήταν εν ζωή κατά το τέλος του χρόνου παρακολούθησης εκτιμήθηκε αναλόγως (censoring method).

Σημειώνεται ότι για τους ασθενείς που για οποιονδήποτε λόγο δεν ήταν δυνατόν να λάβουν οποιαδήποτε θεραπευτική γραμμή συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν μόνο δεδομένα επιβίωσης.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα περιγραφικής στατιστικής εκφράστηκαν ως μέσοι όροι (mean) και ως ποσοστά (%). Για τις συγκρίσεις ποιοτικών ή ποσοτικών χαρακτηριστικών μεταξύ των υπο-ομάδων χρησιμοποιήθηκαν (αναλόγως και με την κανονικότητα της κατανομής τους) οι δοκιμασίες Pearson's Chi-Square test, Spearman's correlation coefficient, independent samples T-Test, Mann-Whitney U test, One-Way ANOVA και Kruskal-Wallis H-test.

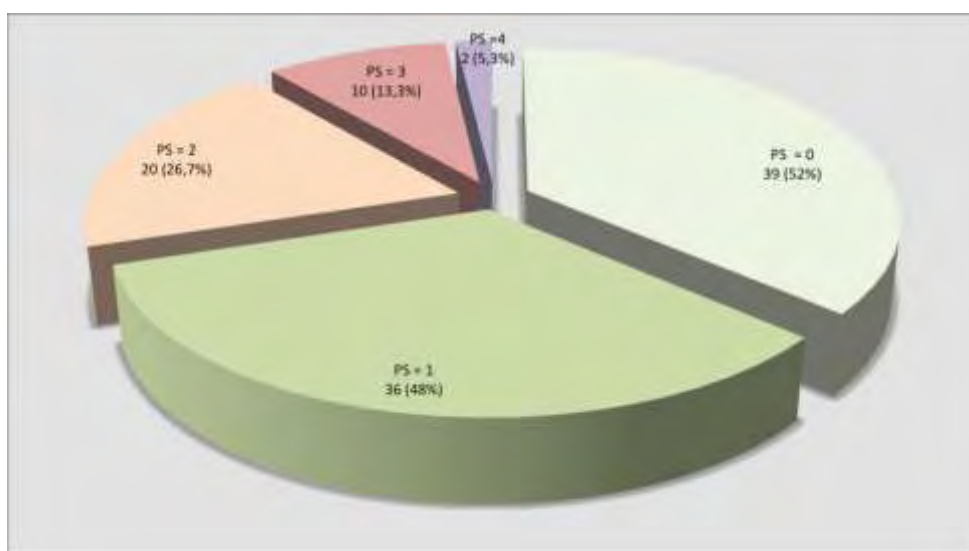
Οι καμπύλες της ολικής επιβίωσης (overall survival- OS) δημιουργήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier και συγκρίθηκαν με το log-rank test για μια μονοπαραγοντική ανάλυση της προγνωστικής σημασίας των υπό μελέτη παραμέτρων. Οι μεταβλητές οι οποίες βρέθηκαν να είναι σημαντικές στη μονοπαραγοντική ανάλυση εντάχθηκαν σε πολυπαραγοντικό Cox μοντέλο αναλογικής παλινδρόμησης κινδύνου (stepwise multivariate Cox proportional hazards model), ώστε να ανευρεθεί εάν αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες. Είσοδος και απόσυρση από το μοντέλο ορίστηκε στο 5% και 10%, αντίστοιχα. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν στο 5% επίπεδο σημαντικότητας.

Το στατιστικό πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων ήταν το IBM® SPSS® Statistics version 22.0.

3. Αποτελέσματα

Δημογραφικά και περιγραφικά στατιστικά δεδομένα

Συνολικά, προσήλθαν στο προκαθορισμένο χρονικό διάστημα (1/1/2012 έως 31/7/2013) για να λάβουν συστηματική χημειοθεραπεία για ανεγχείρητους όγκους πνεύμονα συνολικά 119 ασθενείς, 108 (90,7%) άνδρες, μέσης ηλικίας 67,6 (44-82) ετών]. Η κατανομή της ΛΚ (PS) στον υπό μελέτη πληθυσμό φαίνεται στην (Εικόνα 5). Από τους 75 ασθενείς με PS 0-1 εκτιμήθηκαν για τεχνικούς λόγους (αδυναμία/άρνηση συγκατάθεσης, φόρτος εργασίας, μη διαθεσιμότητα προσωπικού) τελικά οι 62 [55 (88,7%) άνδρες, μέσης ηλικίας 66,5 (44-81) ετών]. Οι 32 (51,6%) είχαν PS = 0 κατά την αρχική κλινική εκτίμηση και οι υπόλοιποι (48,4%) PS=1.



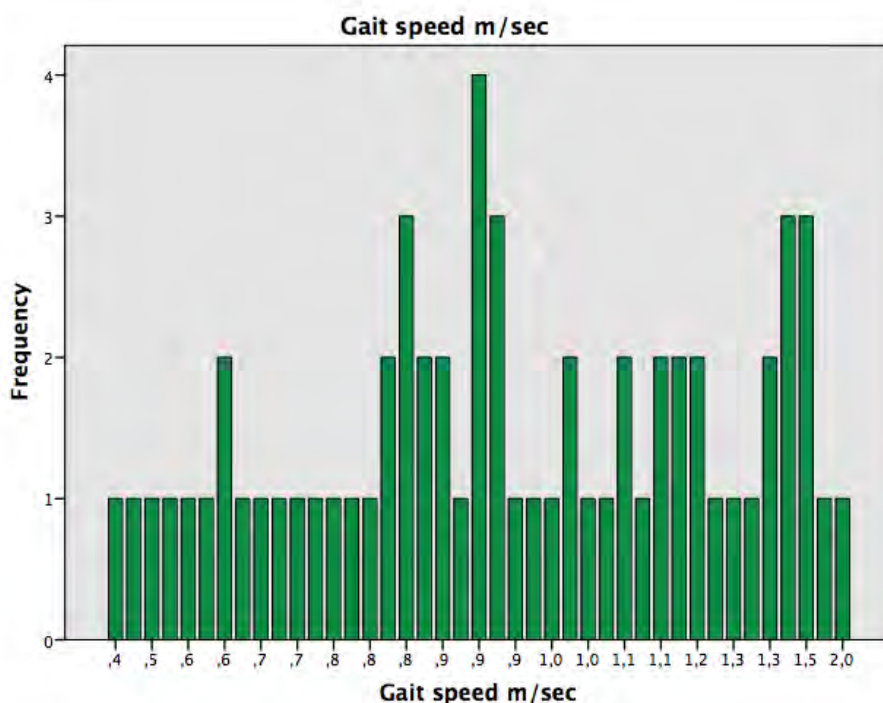
Εικόνα 5. Κατανομή της Λειτουργικής Κατάστασης στον υπό μελέτη πληθυσμό

Τα δημογραφικά και λοιπά κλινικά χαρακτηριστικά στοιχεία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη απεικονίζονται στον Πίνακα 3. Οι μέσες τιμές (\pm σταθερά απόκλιση) των μετρήσεων της αρχικής κλινικής εκτίμησης των ασθενών και πριν από τη έναρξη θεραπευτικής παρέμβασης ήταν: αιμοσφαιρίνη 13,1g/dl(\pm 1,5), απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων 6871/ μ L(\pm 2888), λεμφοκύτταρα 2156/ μ L (\pm 1065), αλβουμίνη ορού 3,9g/dl(\pm 0,4), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) 3,7m/dl(\pm 15,1), το ποσοστό απώλειας βάρους 3,7%(\pm 6,1), η βαθμολογία του πρωτοκόλλου MNA 23,3(\pm 3,2), η δυναμομετρία επικρατούντος άνω άκρου 29,9kg(\pm 8,4) και του δείκτη σκελετικών μυών (SMI)οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης 36,6cm³ (\pm 22,2).(Πίνακας 5).

Πίνακας 5 Βασικές κλινικοεργαστηριακές τιμές.

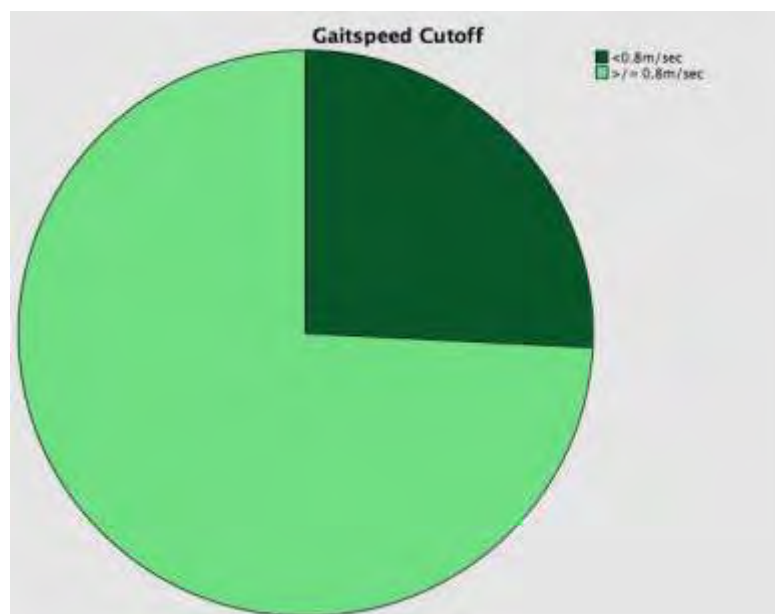
	Hgb	Neut	Lymph	Album	CRP	% AB	MNA	Handgrip	SMI
Μέση τιμή	13,1	6871	2156	3,9	3,7	3,7	23,3	29,9	36,6
Σταθερά απόκλιση	1,5	2888	1065	0,4	15,1	6,1	3,2	8,4	22,2

Η μέση τιμή της ταχύτητα βάδισης 4 μέτρων ήταν 0,9 m/sec (\pm 0,3). Η συχνότητα εμφάνισης των τιμών των ταχυτήτων βάδισης ανά ασθενή παρουσιάζονται στην Εικόνα 6.



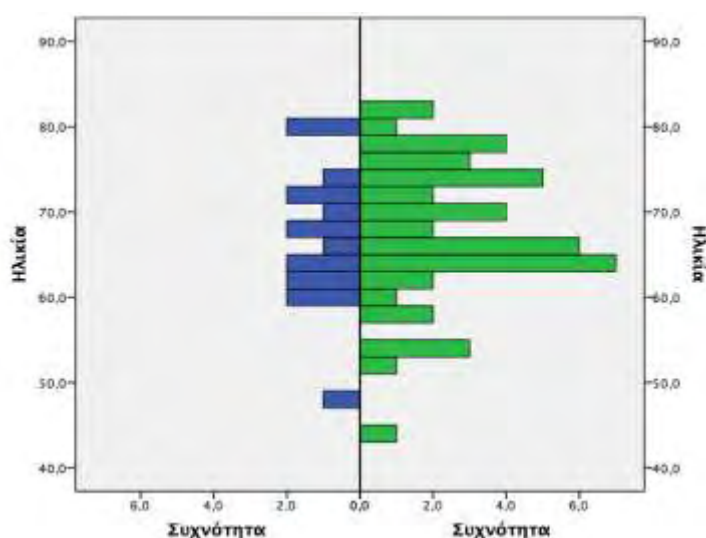
Εικόνα 6. Συχνότητες TB4μ

Με βάση το διαχωριστικό όριο (cut off) που ισχύει για τους υγιείς ηλικιωμένους (0,8 m/sec) οι 46 (74,2%) ασθενείς είχαν ικανοποιητική ταχύτητα βάδισης (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Κατανομή ασθενών αναλόγως με το όριο (cutoff) της ταχύτητας βάδισης που ισχύει για γηριατρικό πληθυσμό.

Στην εικόνα 8 παρουσιάζεται ένας πίνακας συχνοτήτων με βάση το διαχωριστικό όριο (των 0,8/sec) και την ηλικιακή κατανομή των ασθενών.



Εικόνα 8. Ιστόγραμμα κατανομής συχνότητας του τεστ TB4μ με βάση το διαχωριστικό όριο. <0,8m/sec(=μπλε) & >0,8m/sec(=πράσινο) και την ηλικία των ασθενών.

Η ταχύτητα βάδισης δε διέφερε μεταξύ των ασθενών που εκτιμήθηκε ότι είχαν PS 0 ή 1. Σ' ότι αφορά τα δημογραφικά και τα υπόλοιπα βασικά κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα, η ταχύτητα βάδισης συσχετίστηκε με τον αριθμό των λεμφοκυττάρων ($r = -.284$, $p = 0,026$) ενώ παρουσιάστηκε μη στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με την ηλικία και τη CRP. Επιπλέον, υπήρξε οριακή συσχέτιση αναλόγως με την παρουσία σπλαχνικών μεταστάσεων ($p = 0,061$). Σ' ότι αφορά τις υπόλοιπες σωματομετρικές παραμέτρους, η ταχύτητα βάδισης συσχετίστηκε με το δείκτη SMI ($r = -.304$, $p = 0,019$) και οριακά με τη δυναμομετρία του επικρατούντος άνω άκρου ($p = 0,057$).

Δεδομένα επιβίωσης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε συστηματική χημειοθεραπεία. Έλεγχος της νόσου (disease control) επετεύχθη σε 51 (82,3%) ασθενείς. Ο μέσος χρόνος έως την υποτροπή της νόσου (Progression Free Survival, PFS) ήταν 4,1 μήνες. Μετά από μια μέση παρακολούθηση 19,2 μηνών (εύρος 1,8 – 27,2 μήνες) η μέση επιβίωση των ασθενών ήταν 11,5 μήνες.

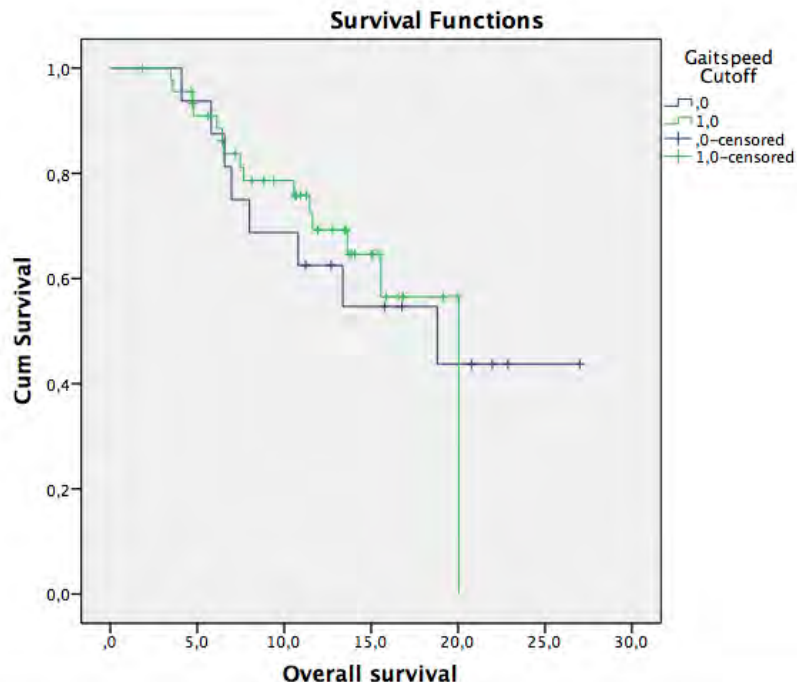
Η επιβίωση συσχετίστηκε με το BMI ($r = 0,292$, $p = 0,021$), την αιμοσφαιρίνη ορού ($r = .408$, $p = 0,001$), την % ΑΠ ($r = -.288$, $p = 0,028$). Οριακή ήταν η συσχέτισή της με την ηλικία ($r = -.228$), τον απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων ($r = .232$), το MNA ($r = -.226$) και το δείκτη SMI ($r = .239$). Η ταχύτητα βάδισης συσχετίστηκε επίσης στατιστικώς σημαντικά με την επιβίωση ($r = -.290$, $p = 0,022$). Τέλος, η επιβίωση ήταν καλύτερη σε ασθενείς που πέτυχαν κλινικό έλεγχο της κατά την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας ($p = 0,032$) ενώ και η συσχέτισή της με το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου της νόσου ήταν επίσης στατιστικώς σημαντική ($r = .256$, $p = 0,048$).

Σε πολυπαραγοντική ανάλυση (stepwise regression model) που συμπεριελάμβανε τις παραμέτρους ηλικία, BMI, αιμοσφαιρίνη, αριθμό λεμφοκυττάρων, CRP, % AB, MNA, δείκτη SMI και ταχύτητα βάδισης ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες αναδείχθηκαν η ηλικία και ο αριθμός των λεμφοκυττάρων (Πίνακας 3).

Πίνακας 6. Πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης ασθενών.

Παράγοντας	Exp(B)	95,0% CI for Exp B		p
		Lower	Upper	
Ηλικία	1,121	1,034	1,216	0,006
BMI	0,946	0,807	1,109	ns
Αιμοσφαιρίνη	0,829	0,580	1,186	ns
Αρ Λεμφοκυττάρων	1,001	1,000	1,001	0,037
CRP	1,053	0,946	1,173	ns
% απώλεια βάρους	1,027	0,904	1,166	ns
MNA	0,822	0,649	1,040	ns
Δείκτης SMI	1,003	0,973	1,033	ns
Ταχύτητα Βάδισης	1,136	0,159	8,122	ns

Όταν οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το όριο 0,8m/sec που προτείνεται στη γηριατρική η ανάλυση έδειξε διαφορά στην επιβίωση η οποία ωστόσο δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Η σχετική καμπύλη Kaplan – Meyer απεικονίζεται (Εικόνα 4).



Εικόνα 9. Καμπύλη επιβίωσης Kaplan – Meyer ασθενών με βάση το γηριατρικό όριο ταχύτητας βάδισης ($0 \leq 0,8\text{m/sec}$, $1 > 0,8\text{m/sec}$).

4. Συζήτηση

Η αντικειμενική, τυποποιημένη αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας, κατά την πρώτη εκτίμηση των ασθενών με ΚΠ μπορεί να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες για τη ΛΚ, που θα καθοδηγούσαν καλύτερα τις θεραπευτικές αποφάσεις. Για την αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας και λειτουργικότητας, υπάρχουν πολλά διαθέσιμα εργαλεία. Είναι έγκυρα και αξιόπιστα στην εκτίμηση της σωματικής απόδοσης και στον υπολογισμό της μυϊκής δύναμης και πολλά από αυτά έχουν προγνωστική ισχύ σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών[139]. Εντούτοις, οι καλύτερες μέθοδοι εκτίμησης ασθενών με καρκίνο, θα πρέπει να μπορούν να πραγματοποιηθούν εύκολα στην κλινική πράξη παράλληλα με τις καθιερωμένες μετρήσεις του δείκτη μάζας σώματος, της επιφάνειας του σώματος και της ΛΚ.

Η αρχική υπόθεση της μελέτης μας ήταν ότι ένα απλό και εύκολο εργαλείο όπως το τεστ της TB4μ, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην αρχική ογκολογική εκτίμηση για να βελτιώσει τον υπολογισμό της πρόγνωσης σε ασθενείς με μεταστατικό ΚΠ και άριστη/πολύ καλή ΛΚ. Με την χρήση του τεστ TB4μ, διερευνήθηκε αν η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας μπορεί να συμπληρώσει την καθιερωμένη εκτίμηση της ΛΚ σε αυτούς τους ασθενείς.

Από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης φάνηκε κατ' αρχάς ότι η Μέγιστη TB4μ διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων (άριστης vs. πολύ καλής ΛΚ). Κατά συνέπεια η κλινική ταξινόμηση των ασθενών στις παραπάνω ομάδες φαίνεται να στερείται ακρίβειας και αντικειμενικότητας.

Επιπλέον, χαμηλή ταχύτητα βάδισης βρέθηκε να σχετίζεται με λεμφοπενία επιβεβαιώνοντας τη σχέση της τελευταίας με την υποθρεψία[102]. Επίσης, σχετίστηκε όπως αναμενόταν, με την ηλικία και τη C- αντιδρώσα πρωτεΐνη ενώ σε σ' ότι αφορά τις σωματομετρικές παραμέτρους, η Μέγιστη TB4μ σχετίστηκε με το δείκτη Σκελετικής Μυϊκής Μάζας (SMI), που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της σαρκοπενίας καθώς και με τη δυναμομετρία του επικρατούντος άνω άκρου που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της μυϊκής δύναμης.

Με βάση το διαχωριστικό όριο που βρέθηκε στη σχετική βιβλιογραφία να ισχύει για τη Μέγιστη TB σε υγιείς ηλικιωμένους (0,8 m/sec), το 74,2% των ασθενών μας είχε ικανοποιητική ταχύτητα βάδισης. Τέλος σε πολυπαραγοντικό επίπεδο, η TB4μ δεν σχετίστηκε με την επιβίωση.

Η TB4μ αποτελεί ένα εργαλείο διαλογής ιδιαίτερου ενδιαφέροντος λόγω της εύκολης κλινικής εφαρμογής του, των αξιόπιστων αποτελεσμάτων του σε μελέτες κοόρτης και ιδρύματα, καθώς και λόγω της υψηλότερης ευαισθησίας του στην αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας σε σύγκριση με άλλα εργαλεία [25]. Η μέτρηση της TB4μ απαιτεί λίγο χώρο, ελάχιστο χρόνο και εξοπλισμό, καθώς και μικρή κατάρτιση του προσωπικού, χαρακτηριστικά που την καθιστούν ελκυστικό εργαλείο μέτρησης των σωματικών επιδόσεων, ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική[136].

Επιπλέον, η TB4μ είναι το πρώτο διαγνωστικό κριτήριο στον προτεινόμενο αλγόριθμο για τον προσδιορισμό της σαρκοπενίας, που προτείνει η Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία στους ηλικιωμένους (European Working Group on Sarcopenia in Older People - EWGSOP)[118].

Τα διαχωριστικά όρια εκτίμησης του τεστ της Ταχύτητας Βάδισης, μετά από εκτενή έρευνα της σχετικής βιβλιογραφίας, δεν φαίνεται να έχουν οριστικοποιηθεί. Βρέθηκε να υπάρχει μεγάλη πολυφωνία τόσο για τα διαχωριστικά όρια όσο και για τον τρόπο εφαρμογής της δοκιμασίας – Άνετη ή Μέγιστη Ταχύτητα Βάδισης – αλλά και για την απόσταση που χρησιμοποιείται στη δοκιμασία (4m, 5m, 8m, 10m). Στην πλειονότητα των άρθρων ο πληθυσμός της μελέτης αφορούσε υγιείς ηλικιωμένους της κοινότητας ή της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας ενώ σε κάποια μελετούσαν τη συσχέτιση της δοκιμασίας σε νοσηλευόμενους με συγκεκριμένες παθήσεις και ελάχιστα ήταν για τις κακοήθειες.

Η αξιολόγηση της Ταχύτητας Βάδισης σε Άνετο ρυθμό και σε απόσταση 4 μέτρων ήταν η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος στη βιβλιογραφία. Στη μελέτη μας επιλέχθηκε η απόσταση αυτή λόγω και της ευκολότερης κλινικής εφαρμογής της δεδομένου ότι απαιτείται μικρότερος χώρος.

Παρά το γεγονός ότι η TB4μ μετράται συχνά στην κλινική πρακτική και την έρευνα, τα πρωτόκολλα των δοκιμασιών διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό και ο αντίκτυπος στα αποτελέσματα που καταγράφονται δεν έχει ακόμη διερευνηθεί. Πολύ πρόσφατα οι Sustakoski et al, σύγκριναν στα ίδια άτομα την TB4μ όπως τη βρήκαν να εφαρμόζεται σε διαφορετικά πρωτόκολλα δοκιμών, και κατέληξαν ότι ο τρόπος εκκίνησης (με διαδρομή επιτάχυνσης ή απευθείας έναρξη), η επιφάνεια των δοκιμών, και ο ρυθμός βαδίσματος (άνετος ή γρήγορος), έχουν επιπτώσεις στην καταγραφή των αποτελεσμάτων του τεστ. Πρέπει λοιπόν να λαμβάνεται μέριμνα κατά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της TB από μελέτες με διαφορετικά πρωτόκολλα δοκιμών και να χρησιμοποιούνται εξισώσεις παλινδρόμησης για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων που παρουσιάζονται[140].

Όσον αφορά τα διαχωριστικά όρια, η πολυφωνία που βρέθηκε οφείλεται κυρίως στα κριτήρια κατάταξης που θέτει προς διερεύνηση η κάθε έρευνα. Μια πρόσφατη μελέτη για την προγνωστική αξία της TB4μ σε υγιείς ηλικιωμένους, ανέφερε ότι η ταχύτητα βάδισης μικρότερη από 1m/sec προσδιορίζει τα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο δυσμενών εκβάσεων της υγείας, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας της σωματικής αναπηρίας και της ΔΚ των ηλικιωμένων[141]. Οι Studenski et al, ανέφεραν ότι η ταχύτητα βάδισης μικρότερη από 0,6 m / sec σε ηλικιωμένους που νοσηλεύονται, είναι προγνωστική για μελλοντικό κίνδυνο νοσηλείας και για επιδείνωση της υγείας και της λειτουργικότητας[23]. Οι Rabadí και Blau κατέληξαν ότι η ταχύτητα βάδισης $\leq 0,15$ m/sec είναι προγνωστική της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών. Η TB μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει τον κίνδυνο πτώσεων. Οι Harada et al βρήκαν ότι η ταχύτητα βάδισης μπορεί να επιδείξει καλή ευαισθησία και ειδικότητα (80% και 89% αντίστοιχα) ενώ το διαχωριστικό όριο για κατάταξη σε αυξημένο κίνδυνο για την πτώση ήταν 0,7m/sec[142]. Μια μελέτη

σε υγιείς ηλικιωμένους που σύγκρινε το μέσο όρο βασικών επιδόσεων της TB4μ στην κλινική και το σπίτι διαπίστωσε ότι δεν διέφερε αλλά παρατήρησε ότι κάποιοι με αργή TB ($>0,8\text{m/sec}$) είχαν την τάση να περπατούν πιο γρήγορα στην κλινική. Αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα ισοδύναμο του συνδρόμου της «υπέρτασης στη λευκή μπλούζα», όπου οι τιμές σε ένα κλινικό περιβάλλον δεν είναι πραγματικά αντιπροσωπευτικές[23].

Στη μελέτη μας επιλέχθηκε το διαχωριστικό όριο του 0.8m/sec για τη συσχέτιση της TB με δυσμενείς για την υγεία εκβάσεις καθώς βρέθηκε, μέσα από άρθρα ανασκόπησης να χρησιμοποιείται σε μελέτες με ηλικιωμένους τόσο υγιείς όσο και ασθενείς. Επιπλέον το όριο αυτό προτείνεται από την Ειδική Ομάδα Εμπειρογνομόνων της Διεθνούς Ακαδημίας για τη Διατροφή και τη Γήρανση που έχει καθορίσει τιμές αναφοράς τόσο για την άνετη όσο και για τη μέγιστη ταχύτητα βάδισης [143].

Επίσης, στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε το τεστ της Γρήγορης Ταχύτητας Βάδισης, ως κάτι πιο αντικειμενικό και με επαναληψιμότητα σε αντίθεση με το τεστ της Άνετης Ταχύτητας Βάδισης που – υπό την υποκειμενική αντίληψη του ασθενή - υπήρχε πιθανότητα να διαφέρει σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Παρόλο που οι Steffen et al. αναφέρουν ισχυρή αξιοπιστία επαναληπτικών μετρήσεων και για τις δύο μετρήσεις[132], δεν βρέθηκαν στη σχετική βιβλιογραφία στοιχεία που να υποδεικνύουν την υπεροχή του ενός έναντι του άλλου. Σε αρκετές έρευνες φαίνεται να επιλέγεται υποκειμενικά το αντίστοιχο πρωτόκολλο που θεωρείται ότι ανταποκρίνεται καλύτερα στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Πολλές έρευνες επεσήμαναν τάσεις για μείωση της TB – τόσο της άνετης όσο και της γρήγορης - με την αύξηση της ηλικίας[132,133,134]. Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος, δεν έγινε κατηγοριοποίηση του πληθυσμού ανά δεκαετία ηλικίας όπως συστήνεται στην εργαλειοθήκη εκτίμησης της ΦΔ του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ και από την Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για τη Σαρκοπενία στους ηλικιωμένους. Με μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού και ανάλογη κατηγοριοποίηση των ηλικιών θα μπορούσαν ίσως να φανούν πιο ισχυρές συσχετίσεις. Γενικότερα η ισχύς της μελέτης μας ήταν μειωμένη, ενώ το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος ενδέχεται να έχει επηρεάσει τα ευρήματά μας αυξάνοντας τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικών ευρημάτων. Τέλος, είναι πιθανό ότι κάποιες μεταβλητές που δεν έχουν ληφθεί υπόψη στην παρούσα ανάλυση – όπως πχ το ύψος του κάθε ασθενή που επηρεάζει το μήκος του βήματος - θα μπορούσαν να μεταφράσουν τα αποτελέσματά μας διαφορετικά.

Η αξιοπιστία του εργαλείου TB4μ στον εντοπισμό ηλικιωμένων ατόμων, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αρνητικών για την υγεία συμβάντων έχει πλέον εδραιωθεί στη βιβλιογραφία, ενώ άρχισε πρόσφατα να εξετάζεται η υιοθέτησή του σε διάφορα τμήματα κλινικών και σε πολλές ιατρικές ειδικότητες.

Η χαμηλή ταχύτητα βάδισης 4 μέτρων έχει συσχετισθεί με περιστατικά άνοιας[144], υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών συμβάντων που σχετίζονται με την υψηλή αρτηριακή

πίεση[145], και αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση[146]. Στα σοβαρά αναπνευστικά νοσήματα και ιδιαίτερα στη ΧΑΠ, η TB4μ σχετίζεται με την πνευμονική λειτουργία, τη λειτουργική ικανότητα και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής[136]. Η TB έχει αποδειχθεί ότι στους ηλικιωμένους είναι ένα ισχυρός συμπληρωματικός παράγοντας στην πρόβλεψη της ανοχής στη θεραπεία και στις ανεπιθύμητες κλινικές εκβάσεις σε παρεμβάσεις όπως η καρδιοχειρουργική επέμβαση[146]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη του Studenski et al, που διερευνώντας τα εργαλεία εκτίμησης της φυσικής δραστηριότητας στο κλινικό περιβάλλον βρήκε μεγάλη ακρίβεια στην πρόβλεψη της επιβίωσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ενώ συγκεκριμένα η καμπύλη συσχέτισης της TB4μ με τον κίνδυνο θνησιμότητας σε άτομα προχωρημένης ηλικίας στην κοινότητα, βγήκε όμοια με την καμπύλη μιας πλήρους γηριατρικής εκτίμησης[23]. Μια πρόσφατη συστηματική μετα-ανάλυση κατέληξε ότι η TB είναι ένα σημαντικό μέτρο στη συνολική γηριατρική αξιολόγηση. Η ενοποίηση των δεδομένων από τις μελέτες, υπογραμμίζει τους περιορισμούς της κινητικότητας που αντιμετωπίζουν οι ηλικιωμένοι στο κλινικό περιβάλλον και τονίζει τη σημασία της TB κατά την αξιολόγηση των ηλικιωμένων που νοσηλεύονται[147].

Η TB κατά συνέπεια μπορεί δυνητικά να εφαρμοστεί όπως η μέτρηση «των ζωτικών σημείων», να καταγράφεται σε κάθε επίσκεψη στο ιατρείο και να συγκρίνεται διαχρονικά[131,148]. Όπως και τα άλλα ζωτικά σημεία, η TB μπορεί να παρέχει ένα αντικειμενικό μέτρο ολόκληρης της λειτουργίας του οργανισμού, και μπορεί να σηματοδοτεί σημαντικές ανωμαλίες στις φυσιολογικές λειτουργίες των συστημάτων οι οποίες απαιτούν παρέμβαση[136].

Παρόλο που αρκετά εργαλεία εκτίμησης της φυσικής δραστηριότητας και της λειτουργικότητας έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με την επιβίωση σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών, η προγνωστική χρησιμότητά τους σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Μια καλύτερη κατανόηση της χρήσης τους στην πρόγνωση μπορεί να συμβάλλει στην εκτίμηση της επιβίωσης με μεγαλύτερη ακρίβεια και αντικειμενικότητα[149]. Επιπλέον η αναγνώριση των ηλικιωμένων ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αρνητικών για την υγεία συμβάντων μπορεί να υποστηρίξει τις κλινικές αποφάσεις, και να ξεχωρίσει τα άτομα που απαιτούν προσαρμοσμένες παρεμβάσεις και παρακολούθηση[147].

Ο καρκίνος είναι η πρώτη αιτία θανάτου στις γυναίκες και τους άνδρες ηλικίας 60 έως 79 ετών[29]. Η Ογκολογία είναι μία από τις κλινικές ειδικότητες που, περισσότερο από άλλες, έχει γνωρίσει τη γήρανση των ασθενών της, χάρη στην αύξηση του αριθμού των έγκαιρων διαγνώσεων και της διαθεσιμότητας πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Επιπλέον καθώς η γήρανση του πληθυσμού, και το προσδόκιμο ζωής αυξάνει, ο αριθμός και η αναλογία των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο αυξάνονται, και η τάση αυτή αναμένεται να συνεχιστεί. Περισσότερο από το 50% όλων των καρκίνων και περισσότερο από το 70% των θανάτων από καρκίνο στις Ηνωμένες

Πολιτείες συμβαίνουν σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω[150], ενώ υπολογίζεται ότι μέχρι το 2030 το 70% όλων των καρκίνων θα διαγνωσθούν σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω [151].

Η αυξανόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ ογκολόγων και γηριάτρων έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη μιας νέας υποειδικότητας, της γηριατρικής ογκολογίας με αντικείμενο την καλύτερη αξιολόγηση της συνολικής κατάστασης της υγείας των ηλικιωμένων ασθενών, την εκτίμηση των υπολειμματικών βιολογικών αποθεμάτων τους, και τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών στρατηγικών. Η κλινική αξιολόγηση της φυσικής και λειτουργικής κατάστασης σε υπερήλικες είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη εξατομικευμένης, κατά περίπτωση παρέμβασης. Δυστυχώς, υπάρχει σοβαρή έλλειψη στοιχείων που να επικεντρώνονται στην προσπάθεια ενοποίησης των διαθέσιμων μέσων σε ένα ενιαίο εργαλείο διαλογής που να εντοπίζει με την ίδια αξιοπιστία τους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου σε ηλικιωμένους ασθενείς καρκίνο. Στη μελέτη μας επιβεβαιώθηκε ανάλογη σχέση της δοκιμασίας TB4μ με την ηλικία.

Στο πλαίσιο αυτό, η ικανότητα της δοκιμασίας TB4μ να ορίζει το προφίλ κινδύνου ατόμων με μεγάλη συννοσηρότητα, σε έναν ομοιογενή πληθυσμό, και για ένα ετερογενές αποτέλεσμα (δηλαδή, τη συνολική θνησιμότητα) ενισχύει την κλινική της σπουδαιότητα [25]. Η δοκιμασία της TB χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας, σε πολλές μελέτες παρατήρησης και παρέμβασης σε πληθυσμούς με νεοπλασματικά νοσήματα.

Σε μια προοπτική μελέτη παρέμβασης σε ασθενείς με όγκους κεφαλής- τραχήλου και ανώτερου πεπτικού, που διεξήχθη στο Κέντρο Διατροφής-Αποκατάστασης Καρκίνου (Cancer Nutrition – Rehabilitation Center) του Πανεπιστημίου Mc Gill (2007-2010) με σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας ενός προγράμματος αποκατάστασης και ελέγχου των συμπτωμάτων, εκτιμήθηκε η διατροφική κατάσταση, η λειτουργική ικανότητα, η ψυχική ευεξία, καθώς και η συνολική ποιότητα ζωής, ενώ για την αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας και της λειτουργικής ικανότητας χρησιμοποιήθηκε το Τεστ Βάδισης 6 Λεπτών και η Γρήγορη Ταχύτητα Βάδισης 5 Μέτρων [24].

Η πλειονότητα των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένα στάδια, παρουσιάζουν μια διάμεση επιβίωση 9-12 μήνες [152]. Για να έχει βέλτιστο αποτέλεσμα η θεραπεία, θα πρέπει να ξεκινήσει εγκαίρως, με την κατάλληλη επιλογή των ασθενών και λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα φυσικής κατάστασης. Στις τελευταίες οδηγίες του 2011, σχετικά με τον καρκίνο του πνεύμονα, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας (National Institute for Health and Clinical Excellence-NICE) υποστηρίζει ότι οι παράγοντες πρόβλεψης επιτυχίας της θεραπείας σε ασθενείς με οριακά επίπεδα φυσικής κατάστασης είναι ακόμα ασαφής. Συνεπώς συνιστά, συνεχείς και ουσιαστικές έρευνες για την αξιολόγηση των παραμέτρων της φυσικής κατάστασης, με κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες [153].

Μια συστηματική ανασκόπηση το 2013 διερεύνησε τις ιδιότητες και την αξιοπιστία των εργαλείων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική για την εκτίμηση της Λειτουργικής Ικανότητας, της Φυσικής Δραστηριότητας και της Μυϊκής Δύναμης σε ασθενείς με ΜΜΚΠ πρώιμου σταδίου. Κατέδειξε ότι οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης και της δραστηριότητας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ πρέπει να είναι αξιόπιστες και να ανταποκρίνονται στις διαφορές της έκβασης της νόσου, ανεξάρτητα από το στάδιο του καρκίνου που είναι προβλεπτικό της έκβασης. Στην ίδια ανασκόπηση βρέθηκε ότι η Λειτουργική Ικανότητα ήταν η πιο κοινή έκβαση ενδιαφέροντος (σε 31 αναφορές), με το Τεστ Βάδισης 6 Λεπτών (Six Minute Walk Test - 6MWT) να χρησιμοποιείται πιο συχνά, αλλά να είναι το ίδιο προβλεπτικό για μετεγχειρητικές επιπλοκές και για το χρόνο νοσηλείας, με το τεστ TB και το τεστ αναρρίχησης σκάλας, καθώς και το ίδιο προγνωστικό στην επιβίωση του ΜΜΚΠ πρώιμου σταδίου. Στην ίδια ανασκόπηση η Μέγιστη Ταχύτητα Βάδισης βρέθηκε σε 3 άρθρα (μετρημένη σε διάφορες αποστάσεις), να σχετίζεται ισχυρά με το χρυσό πρότυπο εργαλείο αξιολόγησης της φυσικής δραστηριότητας, το Τεστ Κοπώσεως. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι στην ίδια ανασκόπηση, δύο μελέτες που εξέτασαν την αξιοπιστία της δοκιμασίας της μυϊκής δύναμης χρησιμοποιώντας το δυναμόμετρο παλάμης αλλά καμία δεν επικυρώθηκε με το χρυσό πρότυπο μέτρο της ισοκινητικής δυναμομέτρησης[154].

Εκτός από τους κλασσικούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως η ΑΚ και το προχωρημένο στάδιο της νόσου, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν την πρόγνωση. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός των σχετιζόμενων με την ηλικία συνοδών νοσημάτων και η λειτουργική ανεπάρκεια μπορεί να αυξήσει τόσο τον κίνδυνο των επιπλοκών που σχετίζονται με τη θεραπεία όσο και τον κίνδυνο θνησιμότητας.

Μια σειρά από προγνωστικά μοντέλα, έχουν προσδιορίσει την προχωρημένη ηλικία (70 ή 80 ετών) ως προγνωστικό δείκτη σε νοσηλευόμενους και μη νοσηλευόμενους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο. Αυτά τα μοντέλα πρόβλεψης φαίνεται να ευθυγραμμίζονται με τον τρόπο που οι κλινικοί ογκολόγοι αποφασίζουν επί του παρόντος τη θεραπεία για τους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο αφού η τυπικά καθιερωμένη θεραπεία είναι πιο πιθανό να χορηγηθεί απλά με βάση την ηλικία του ασθενή και όχι με τη συννοσηρότητα. Ωστόσο, στην πραγματικότητα, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των ασθενών της ίδιας ηλικίας, και η σημερινή έλλειψη τεκμηριωμένων πληροφοριών σχετικά με τη θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο καθώς και η υπο-εκπροσώπηση των ηλικιωμένων σε κλινικές δοκιμές έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην κλινική πρακτική. Ένας μεγάλος αριθμός ατόμων γηράσκουν χωρίς μετρήσιμη απώλεια της λειτουργικής ικανότητας και απαλλαγμένα από σοβαρές ασθένειες. Αυτοί οι ασθενείς θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την καθιερωμένη θεραπεία του καρκίνου όσο και οι νεότεροι ασθενείς. Στο πλαίσιο αυτό, η προ θεραπείας γηριατρική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των συνοδών νοσημάτων, της λειτουργικής ικανότητας, της κατάθλιψης, της νοητικής εξασθένησης και της διατροφικής κατάστασης, έχει

προταθεί ότι θα μπορούσε να αξιολογήσει την πρόγνωση και να είναι προβλεπτική της τοξικότητας. Λίγα όμως από τα παραπάνω έχουν αποδείξει προγνωστική αξία. Δυστυχώς, αν και οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί συμφωνούν γενικά ότι η γηριατρική εκτίμηση αξίζει τον κόπο, η διαδικασία αυτή είναι χρονοβόρα για τους επαγγελματίες υγείας και αυτό περιορίζει την εφαρμογή της. Επομένως απαιτείται η εξεύρεση εργαλείων διαλογής και κατάλληλων παραγόντων εκτίμησης των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο. Τέτοιος παράγοντας είναι για παράδειγμα η πρόγνωση 6μηνης επιβίωσης, διότι τα οφέλη της παρεχόμενης θεραπείας, η οποία συχνά οδηγεί σε μέτρια έως βαριά τοξικότητα στον ασθενή που δεν θα επιβιώσει έως το τέλος της θεραπευτικής περιόδου, είναι περιορισμένα και αμφιλεγόμενα[155].

Μέχρι στιγμής στην ογκολογία δεν υπάρχουν προγνωστικές μελέτες που να αναφέρονται στη χρήση πληροφοριών που σχετίζονται με τα γηριατρικά σύνδρομα, και που να βασίζονται σε εκτενείς γηριατρικές εκτιμήσεις ή σε μετρήσεις της λειτουργικής απόδοσης για τις στρατηγικές λήψης θεραπευτικών αποφάσεων[156]. Υπάρχουν όμως πολύ σημαντικές ενδείξεις ότι η γηριατρική εκτίμηση συμπληρώνει τους κλινικο-εργαστηριακούς προγνωστικούς παράγοντες σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Αυτό είναι ένα σημαντικό βήμα προς τα εμπρός για το σχεδιασμό της περίθαλψης των ηλικιωμένων στην ογκολογία. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η ΛΚ (κατά ECOG ή Karnofsky), που χρησιμοποιείται συχνά ως προβλεπτικός παράγοντας, είναι λιγότερο ευαίσθητη στην πρόβλεψη ανεπιθύμητων εκβάσεων όπως η τοξικότητα της θεραπείας, σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο[157], ενώ στον τομέα της γηριατρικής, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι οι απλές δοκιμασίες φυσικών επιδόσεων, όπως η TB είναι από μόνες τους ισχυροί προβλεπτικοί παράγοντες πολλαπλών εκβάσεων[144].

Εξάλλου σε πρόσφατη έρευνα βρέθηκε ότι, παράλληλα με τα μέτρα της εργαλειοθήκης εκτίμησης της λειτουργικότητας (Activities of Daily Living ADLs), η TB από μόνη της προβλέπει τη λειτουργική έκπτωση και την πρόωγη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους ενήλικες με καρκίνο[121]. Επίσης μια μελέτη κοόρτης με σκοπό να αξιολογηθούν τα αντικειμενικά μέτρα φυσικής απόδοσης ως προγνωστικοί δείκτες της επιβίωσης και της κλινικής έκβασης σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο διαφόρων εντοπίσεων, έδειξε ότι η άνετη TB σχετίζεται με λειτουργική ανικανότητα και με την επιβίωση, τόσο σε μεταστατικό όσο και μη μεταστατικό καρκίνο[137]. Επίσης η TB βρέθηκε σε άλλη μελέτη να σχετίζεται με την τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής και την επιβίωση που σχετίζεται με αυτήν, σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο[158]. Ανάλογη συσχέτιση (TB4μ με χρόνο ελεύθερο υποτροπής της νόσου) παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη.

Ίσως στο μέλλον οι διαχρονικές μελέτες, συνεργατικές μεταξύ γηριάτρων και ογκολόγων θα μπορούσαν να αξιολογήσουν τους κλινικούς και γηριατρικούς παράγοντες, ώστε να αναπτυχθούν ενδείξεις που θα συμβάλλουν τόσο στη λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων όσο και στην ενημέρωση και καθοδήγηση του ασθενή με καρκίνο, σε όλη την πορεία της νόσου.

5. Συμπεράσματα

Η χρήση ενός απλού, γρήγορου, ασφαλούς και εύκολου στη χρήση εργαλείου αξιολόγησης, όπως η TB4μ, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα. Η μέτρηση της λειτουργικής απόδοσης που περιλαμβάνει την εκτίμηση της μυϊκής δύναμης καθώς και ο υπολογισμός της μυϊκής μάζας των ασθενών με καρκίνο, με τη χρήση επικυρωμένων και εύκολο να αναπαραχθούν εργαλείων, μπορεί να προσθέσει σημαντικές αντικειμενικές λεπτομέρειες της φυσικής κατάστασης των ασθενών στην χρησιμοποιούμενη βαθμολογία της ΛΚ (PS) και να ενισχύσει έτσι τη λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων. Η αξιολόγηση αυτή θα καταστήσει δυνατή την ακριβή πρόβλεψη της επιτυχίας των θεραπευτικών στόχων ξεχωρίζοντας τους ασθενείς που είναι σε δυνητικό κίνδυνο από τις προγραμματισμένες θεραπείες και επιτρέποντας έτσι η παρέμβαση να επικεντρωθεί σε επιμέρους λειτουργικές περιοχές. Αυτό θα μπορούσε να βελτιώσει το συντονισμό της θεραπείας και την παροχή ποιοτικών κλινικών υπηρεσιών ώστε να εξασφαλιστεί η αποτελεσματική και συνετή φροντίδα των ασθενών.

Τέλος οι δοκιμασίες της φυσικής απόδοσης θα μπορούσαν να βελτιώσουν την προ θεραπείας εκτίμηση ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας με νέα διάγνωση καρκίνου. Εάν ένα απλό εργαλείο, όπως η TB μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα την τοξικότητα ή την επιβίωση, θα μπορούσε να είναι μια πολύτιμη προσθήκη στην καθιερωμένη αρχική αξιολόγηση των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο.

Στο μέλλον, η έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στην ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων που να ενσωματώνουν πολλαπλούς ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες ώστε να βελτιωθεί η αξιολόγηση της πρόγνωσης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: Το πρωτόκολλο εκτίμησης της θρέψης MNA

Mini Nutritional Assessment

MNA®



Επίσημο:	Όνομα:			
Φύλλο:	Ηλικία:	Βάρος (kg):	Ύψος (cm):	Ημερομηνία:

Συμπληρώστε την σελίδα εισάγοντας στα πλαίσια τους κατάλληλους αριθμούς. Προσθέστε τους αριθμούς για την εκτίμηση. Εάν το σκορ είναι 11 ή λιγότερο, συνεχίστε με την αξιολόγηση για να συγκεντρώσετε βαθμολογία για το Δείκτη Υποσιτισμού.

Εκτίμηση

A Έχει η πρόσληψη τροφής μειωθεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών λόγω μείωσης της όρεξης, λόγω διαταραχών πέψης, λόγω δυσκολίας, μείωσης ή κατάποσης;

0 = Σοβαρή μείωση πρόσληψης τροφής.
1 = Μείτρια μείωση πρόσληψης τροφής.
2 = Καμία μείωση πρόσληψης τροφής.

B Απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια των 3 τελευταίων μηνών

0 = απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 3 κιλά
1 = δε γνωρίζει
2 = απώλεια βάρους από 1 έως 3 κιλά
3 = καμία απώλεια βάρους

Γ Κινητικότητα;

0 = κλινήρης ή/και καθηλωμένος σε καρέκλα;
1 = μη κλινήρης ή/και καθηλωμένος σε καρέκλα αλλά χωρίς να βγαίνει έξω από το σπίτι
2 = βγαίνει εκτός σπιτιού

Δ Έχει ο ασθενής υποστεί ψυχολογικά στρες ή αξιόνοσημα τους τελευταίους τρεις μήνες

0 = ναι 2 = όχι

Ε Νευροψυχιατρικά νοσήματα;

0 = σοβαρή άνοια ή κατάθλιψη
1 = μέτρια άνοια
2 = χωρίς ψυχολογικά προβλήματα

ΣΤ Δείκτης Μάζας Σώματος = βάρος σε κιλά / (ύψος σε m)²

0 = ΔΜΣ < 19
1 = 19 < ΔΜΣ < 21
2 = 21 < ΔΜΣ < 23
3 = ΔΜΣ > 23

Σκορ εκτίμησης (σύνολο max. 14 βαθμοί)

12-14 βαθμοί: Φυσιολογικά επίπεδα θρέψης
8-11 βαθμοί: Κίνδυνος υποσιτισμού
0-7 βαθμοί: Υποσιτισμένος

Για περισσότερη ή σε βάθος αξιολόγηση, συνεχίστε με τις ερωτήσεις Ζ-Η

Ι Πόσα πλήρη γεύματα τρώει ο ασθενής καθημερινά;

0 = 1 γεύμα
1 = 2 γεύματα
2 = 3 γεύματα

ΙΑ Επιλεγμένοι δείκτες πρωτεϊνικής πρόσληψης

- τουλάχιστον 1 μερίδα γαλακτοκομικών (γάλα, γιαούρτι, τυρί) ημερησίως ναι ☐ όχι ☐
- 2 ή περισσότερες μερίδες αυγού ή σπέρων ανά εβδομάδα ναι ☐ όχι ☐
- κρέας, ψάρι, κοτόπουλο καθημερινά ναι ☐ όχι ☐

0.0 = εάν είναι 0 ή 1 ναι
0.5 = εάν 2 ναι
1.0 = εάν 3 ναι

ΙΒ Καταναλώνει 2 ή περισσότερες μερίδες φρούτων ή λαχανικών καθημερινά

0 = όχι 1 = ναι

ΙΓ Πόσα ποτήρια υγρών (νερό, χυμοί, καφέ, τσάι, γάλα) πίνει καθημερινά;

0.0 = λιγότερο από 3 ποτήρια
0.5 = 3 έως 5 ποτήρια
1.0 = περισσότερο από 5 ποτήρια

ΙΔ Τρόπος σίτισης

0 = αδυναμία σίτισης χωρίς βοήθεια
1 = σίτιζεται μόνος του με σχετική δυσκολία
2 = σίτιζεται μόνος του χωρίς δυσκολία

ΙΕ Αυτοαξιολόγηση της κατάστασης θρέψης του:

0 = θεωρεί ότι είναι υποσιτισμένος
1 = δε μπορεί να προσδιορίσει την κατάσταση θρέψης του
2 = δεν θεωρεί ότι έχει προβλήματα με την κατάσταση θρέψης του

ΙΣΤ Σε σχέση με άλλα συνομηλικά άτομα πως εκτιμά την κατάσταση της υγείας του;

0.0 = όχι τόσο καλή
0.5 = δε γνωρίζει
1.0 = εξίσου καλή
2.0 = καλύτερη

Ζ Περίμετρος βραχίονα σε cm του ασθενούς

0.0 = ΠΒ < 21
0.5 = 21 < ΠΒ < 22
1.0 = ΠΒ > 22

Η Περίμετρος γαστροκνημίας σε cm του ασθενούς

0 = ΠΚ < 31
1 = ΠΚ > 31

Σκορ Αξιολόγησης (max. 16 βαθμοί)

Σκορ Εκτίμησης

Συνολική Αξιολόγηση (max. 30 βαθμοί)

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ (max 30 βαθμοί)

24-30 βαθμοί: ☐ Φυσιολογικά επίπεδα θρέψης

17-23.5 βαθμοί: ☐ Κίνδυνος υποσιτισμού

Λιγότερο από 17 βαθμοί: ☐ Υποσιτισμένος

Ref: Velaz B, Vilars H, Abdeln G, et al. Overview of MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2005; 10: 456-460.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Velaz B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001; 56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 456-467.
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200-12/05 10M
Για περισσότερες πληροφορίες: www.mna-elderly.com

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015, 65(1):5-29.
2. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007, 2:706.
3. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013, 143(5):455-97.
4. Hoang T, Xu R, Schiller JH, et al. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* 2005, 23:175.
5. Al-Farsi A, Ellis PM. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small cell lung cancer, squamous lung cancer: first, second, and third-line. *Front Oncol*. 2014, 4(27):157.
6. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008, 26:4617–25.
7. Gagnon B, Agulnik JS, Gioulbasanis I, Kasymjanova G, Morris D, MacDonald N. Montreal prognostic score: estimating survival of patients with non-small cell lung cancer using clinical biomarkers. *British journal of cancer*. 2013, 109(8):2066-2071.
8. Lamont EB, Christakis NA. Complexities in prognostication in advanced cancer: “to help them live their lives the way they want to.” *JAMA*. 2003, 290:98-104.
9. Blanchon F, Grivaux M, Asselain B, et al. 4-year mortality in patients with non-small-cell lung cancer: development and validation of a prognostic index. *Lancet Oncol*. 2006, 7:829–36.
10. Abernethy AP, Shelby-James T, Fazekas BS, et al. The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: a revised scale for contemporary palliative care clinical practice [ISRCTN81117481]. *BMC Palliat Care*. 2005, 4:7-9.
11. Verger E, Salameró M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer*. 1992, 28A(8-9):1328-30.
12. Jones LW, Cohen RR, Mabe SK, et al. Assessment of physical functioning in recurrent glioma: preliminary comparison of performance status to functional capacity testing. *J Neurooncol*. 2009, 94:79–85.
13. Kim YJ, Hui D, Zhang Y, et al. Differences in Performance Status Assessment Among Palliative Care Specialists, Nurses, and Medical Oncologists. *J Pain Symptom Manage*. 2014, 23(14):885-3924.
14. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, et al. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer*. 2003, 89(6):1022-7.
15. Joly F, Alibhai SM, Galica J, et al. Impact of androgen deprivation therapy on physical and cognitive function, as well as quality of life of patients with nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2006, 176(6 Pt 1):2443–7.
16. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003, 123(2):387–98.
17. Weidung B, Boström G, Toots A, et al. Blood pressure, gait speed, and mortality in very old individuals: a population-based cohort study. *Am Med Dir Assoc*. 2015, 16(3):208-14.
18. Karpman C, Benzo R. Gait speed as a measure of functional status in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014, 21(9):1315-20.
19. Awad LN, Reisman DS, Wright TR, et al. Maximum walking speed is a key determinant of long distance walking function after stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2014, 21(6):502-9.
20. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Painter P. Gait Speed and Mortality, Hospitalization, and Functional Status Change Among Hemodialysis Patients: A US Renal Data System Special Study. *Am J Kidney Dis*. 2015, 27(15):82-93.

21. Freire AN, Guerra RO, Alvarado B, Guralnik JM, Zunzunegui MV. Validity and reliability of the short physical performance battery in two diverse older adult populations in Quebec and Brazil. *Journal of aging and health*. 2012, 24(5):863-878. <http://geriatrictoolkit.missouri.edu/ShortPhysicalPerformanceBattery.pdf>
22. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994, 49(2):85–94.
23. Studenski S, Perera S, Wallace D, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc*. 2003, 51(3):314–322.
24. Gagnon B, Murphy J, Eades M, et al. A prospective evaluation of an interdisciplinary nutrition–rehabilitation program for patients with advanced cancer. *Curr Oncol*. 2013, 20(6):310–318.
25. Cesari M, Cerullo F, Zamboni V, et al. Functional status and mortality in older women with gynecological cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013, 68(9):1129-33.
26. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2015 http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2015/index_
27. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011, 6(2):244-85.
28. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*. 2013, 14:813.
29. U.S. National Institutes of Health. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011.
30. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Health Interview Survey. Analysis by the American Lung Association, Research and Program Services Division. 2010.
31. U.S. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Cancer Trends Progress Report. Financial Burden of Cancer Care. March 2015.
32. Alberg A J, Brock MV, Ford JG, Samet, JM, Spivack, SD. Epidemiology of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*. 2013, 143(5):1-29.
33. Subramanian J, Govindan, R. Lung cancer in never smokers: a review. *Journal of Clinical Oncology*. 2007, 25(5):561-570.
34. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens—Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The lancet oncology*. 2009, 10(11):1033-1034.
35. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Bmj*. 2004, 328:(7455),1519.
36. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *International journal of epidemiology*. 2007, 36(5):1048-1059.
37. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *BMJ*. 1986, 293(6556):1217-1222.
38. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Bmj*. 1997, 315(7114):980-988.
39. U.S. National Institutes of Health. National Cancer Institute. State Cancer Profiles, accessed October 6, 2014.
40. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, 2014.
41. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, 2006.
42. Fraumeni Jr JF. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *Journal of the National Cancer Institute*. 1975. 55(5):1039.
43. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *New England Journal of Medicine*. 1990, 323(10): 632-636.

44. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens—part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *The lancet oncology*. 2009, 10(5):453-454.
45. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *American journal of industrial medicine*. 2005, 48(6):419-431.
46. Keith RL, Miller YE. Lung cancer chemoprevention: current status and future prospects. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2013, 10(6):334-343.
47. U.S. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011.
48. Lopes G L, de Queiroz Vattimo EF, de Castro Junior G. Identifying activating mutations in the EGFR gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol*. 2015, 41(4):365-375.
49. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991, 9:1618–1626.
50. Bunn PA. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002, 20:23–33.
51. Gebbia V, Galetta D, De Marinis F. Non small cell lung cancer patients with ECOG PS2: unsolved questions and lessons from clinical trials. *Ann Oncol*. 2005 May;16 Suppl 4:iv123-131.
52. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe*. 2012, 9(2):112-121.
53. Wang M, Zhan Q, Wang J, Zhai Y. MicroRNA-498 is downregulated in non-small cell lung cancer and correlates with tumor progression. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2015, 11(5):107.
54. Hermanek P. Prognostic factor research in oncology. *Journal of clinical epidemiology*. 1999, 52(4):371-374.
55. Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block S. Identifying potential indicators of the quality of end-of-life cancer care from administrative data. *J Clin Oncol*. 2003, 21:1133-1138.
56. Glare P, Virik K, Jones M, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ*. 2003, 327:195-198.
57. Glare PA, Sinclair CT. Palliative medicine review: prognostication. *J Palliat Med*. 2008, 11:84-103
58. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol*. 2008, 3:457.
59. Denoix PF. Enquete permanente dans les centres anticancereaux. *Bull Inst Natl Hyg*, 1946, 1(1):70-75.
60. Denoix P. TNM classification of malignant tumors. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer. 1968.
61. American Joint Committee on Cancer –Chicago. 2010. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edn, Springer+Business Media.
62. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma.
63. Just PA, Cazes A, Audebourg A, et al. Histologic subtypes, immunohistochemistry, FISH or molecular screening for the accurate diagnosis of ALK-rearrangement in lung cancer: a comprehensive study of Caucasian non-smokers. *Lung Cancer*. 2012, 76(3):309-15.
64. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002, 122(3):1037-57.
65. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, et al. Pretreatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003, 129(2):114-22.
66. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 2009, 115(12):2721-31.
67. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:694.
68. Kouloulis V, Tolia M, Tsoukalas N, et al. Is there any potential clinical impact of serum phosphorus and magnesium in patients with lung cancer at first diagnosis? A multi-institutional study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015, 16(1):77-81.
69. Billingham LJ, Cullen MH. The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2001, 12:1671–1675.

70. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005, 353(2):133-144.
71. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005, 23(25):5900-9.
72. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990, 323(9):561-565.
73. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer*. 2012, 76(2):138-43.
74. Tolia M, Kouloulas V, Pantelakos P, Syrigos K. Changes of acute-phase protein levels in the serum of lung cancer patients following radiotherapy. *Int J Clin Exp Med*. 2013, 6(1):50-6.
75. Wang LP, Niu H, Xia YF, et al. Prognostic significance of serum sMICA levels in non-small cell lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015, 19(12):2226-22230.
76. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008, 67(03):257-262.
77. Marti F, Santolaria F, Batista N, et al. Cytokine levels (IL-6 and IFN- γ), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine*. 1999, 11(1): 80-86.
78. Gioulbasanis I, Pallis A, Vlachostergios PJ, et al The Glasgow Prognostic Score (GPS) predicts toxicity and efficacy in platinum-based treated patients with metastatic lung cancer. *Lung Cancer*. 2012, 77(2):383-388.
79. Marie Claribel P. Simmons, Phillip Koinis, et al. Prognosis in advanced lung cancer—a prospective study. *Bmj*. 2015, 327: 195.
80. Taylor AE, Oliver IN, Sivanthan T, Chi M, Purnell P. Observer error in grading performance status in cancer patients. *Support Care Cancer*. 1999, 7:332–335.
81. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980, 45:2220–2224.
82. Finkelstein DM, Cassileth BR, Bonomi PD, et al. A pilot study of the Functional Living Index-Cancer (FLIC) Scale for the assessment of quality of life for metastatic lung cancer patients. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*. 1988, 11: 630–633.
83. Sengelov L, Kamby C, Geertsens P, et al. Predictive factors of response to cisplatin-based chemotherapy and the relation of response to survival in patients with metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000, 46: 357–364.
84. Wojcik E, Rychlik U, Stasik Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients. *Przegląd lekarski*. 2008, 66(8):424-432.
85. Penel N, Vanseymortier M, Bonnetterre, et al. Prognostic factors among cancer patients with good performance status screened for phase I trials. *Investigational new drugs*. 2008 26(1):53-58.
86. Dajczman E, Kasymjanova G, Kreisman H, Swinton N, Pepe C, Small D. Should patient-rated performance status affect treatment decisions in advanced lung cancer? *Journal of Thoracic Oncology*. 2008, 3(10):1133-1136.
87. Chow E, Harth T, Hruby, G, Finkelstein J, Wu J, Danjoux C. How accurate are physicians' clinical predictions of survival and the available prognostic tools in estimating survival times in terminally ill cancer patients? A systematic review. *Clinical Oncology*. 2001, 13(3):209-218.
88. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011, 12(5):489-95.
89. Norman K, Stobäus N, Smoliner C, et al. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2010, 29(5):586-591.
90. Elia M, Stratton R. On the ESPEN guidelines for nutritional screening 2002. *Clin Nutr*. 2004, 23(1):131–2.
91. Dy SM, Apostol CC. Evidence-based approaches to other symptoms in advanced cancer. *Cancer J*. 2010, 16(5):507-13.

92. Blum D, Omlin A, Baracos VE, et al & European Palliative Care Research Collaborative. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011, 80(1):114-144.
93. Dewys W D, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The American journal of medicine*. 1980, 69(4):491-497.
94. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1980, 65(1):25-32.
95. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 1986, 4(5):702-709.
96. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *British journal of cancer*. 1991, 63(6):986.
97. Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers?. *British journal of cancer*. 2004, 90(10):1905-1911.
98. Houten L, Reilley AA. An investigation of the cause of death from cancer. *J Surg Oncol*. 1980, 13(2):111-6.
99. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, Bellantone R, Fanelli FR. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *European Journal of Cancer*. 2006, 42(1):31-41.
100. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002, 26: SA1–138
101. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *Journal of Clinical Oncology*. 2015, 33(1): 90-99.
102. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Annals of oncology*. 2011, 22(4):835-841.
103. Vellas BJ, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The Mini Nutritional Assessment: MNA. 3rd ed. Paris: Serdi Publishing. 1997.
104. Gioulbasanis I, Georgoulas P, Vlachostergios PJ, et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer* 2011, 74(3):516-520.
105. Laviano A, Meguid M, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol*. 2003, 4:686–94.
106. Stubbs R.J, Hughes DA, Johnstone AM. The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *British Journal of Nutrition*. 2000, 84(04):405-415.
107. Sutton LM, Demark-Wahnefried W, Clipp EC. Management of terminal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol*. 2003, 4:149–57.
108. Hopkinson JB, Wright DN, Foster C. Management of weight loss and anorexia. *Ann Oncol*. 2008, 19(7):289-93.
109. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008, 27(6):793-9.
110. MacDonald N, Easson AM, Mazurak VC, Dunn G.P, Baracos VE. Understanding and managing cancer cachexia. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003, 197(1):143-161.
111. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, & Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2006, 83(6):1345-1350.
112. Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manag*. 2007, 33:156–165.
113. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr*. 2007, 26:389–99.
114. Peng PD, van Vledder MG, Tsai S, et al. Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *HPB*. 2011, 13(7):439-446.

115. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The lancet oncology*. 2008, 9(7):629-635.
116. Prado CM, Baracos V E, McCargar L, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009, 15(8):2920–6.
117. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007, 55:769–74.
118. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing* 2010, 40:411–430.
119. Goodpaster BH, Park SW, Harris T, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006, 61:1059–64.
120. Janssen I, Baumgartner R, Ross R, et al. Skeletal muscle cut-points associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004, 159:413–21.
121. Pallis A.G, Wedding U, Lacombe D, Soubeyra P, Wildiers H. Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient: what clinicians need to know? *European journal of cancer*. 2010, 46(6):1019-1025.
122. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008, 63:160.
123. Norman K, Stobaus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr*. 2011, 30:135-142.
124. Rochester DF. Respiratory muscles and ventilatory failure: 1993 perspective. *Am J Med Sci*. 1993, 305:394-402.
125. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013, 21(12):3261-3270.
126. Laurentani F, Russo C, Bandinelli S et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003, 95:1851–60.
127. Al Snih S, Markides K, Ottenbacher K, et al. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res*. 2004, 16: 481–6.
128. Werle S, Goldhahn J, Drerup S, Simmen BR, Sprott H, Herren DB. Age- and gender-specific normative data of grip and pinch strength in a healthy adult Swiss population. *J Hand Surg Eur Vol*. 2009;34:76-84
129. NIH Toolbox. Assessment of Neurological and Behavioral Function. <http://www.nihtoolbox.org/WebPart%20Pages/AboutUs.aspx>. Accessed September 12, 2015
130. Kwon S, Perera S, Pahor M et al. What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *J Nutr Health Aging*. 2009, 13:538–44.
131. Fritz S, Lusardi M. White Paper: Walking Speed: the Sixth Vital Sign. *J Geriatr Phys Ther*. 2009, 32(2):2-5.
132. Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and Gender-Related Test Performance in Community-Dwelling Elderly People: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and Gait Speeds. *Phys Ther*. 2002, 82(2):128-137
133. Lusardi MM, Pellecchia GL, Schulman M. Functional Performance in Community Living Older Adults. *J Geriatr Phys Ther*. 2003, 26(3):14-22.
134. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age Ageing*. 1997, 26:15-19.
135. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000, 55:M221–231.
136. DePew ZS, Karpman C, Novotny PJ, Benzo RP. Correlations between gait speed, 6-minute walk distance, physical activity, and self-efficacy in patients with severe chronic lung disease. *Respiratory care*. 2013, 58(12):2113-2119.

-
137. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Physical performance and subsequent disability and survival in older adults with malignancy: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2010, 58:76–82.
 138. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008, 33:997–1006.
 139. Jones L, Hornsby W, Goetzinger A, et al. Prognostic significance of functional capacity and exercise behavior in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012, 76:248–252.
 140. Sustakoski A, Perera S, VanSwearingen JM, Studenski SA, Brach JS. The impact of testing protocol on recorded gait speed. *Gait & posture.* 2015, 41(1):329–331.
 141. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, et al. Prognostic Value of Usual Gait Speed in Well Functioning Older People – Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J AM Geriatr Soc.* 2005, 53(10):1675–1680
 142. Harada ND, Chiu V, Stewart AL. Mobility-related function in older adults: assessment with a 6-minute walk test. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 1999, 80(7):837–841.
 143. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: An International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009, 13:881–889.
 144. Abellan van Kan G, Rolland Y, Gillette-Guyonnet S, et al. Gait speed, body composition, and dementia. The EPIDOS-Toulouse cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012, 67:425–432.
 145. Odden MC, Peralta C, Haan MN, Covinsky K. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med.* 2012, 1–7.
 146. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2010, 56:1668–1676.
 147. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013, 68:39–46.
 148. Studenski S. Bradypedia: is gait speed ready for clinical use? *J Nutr Health Aging.* 2009, 13(10):878–880.
 149. Hui D, Bansal S, Morgado M, Dev R, Chisholm G, Bruera, E. Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: preliminary findings. *Cancer.* 2014, 120(14):2207–2214.
 150. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007: National Cancer Institute: [Accessed January 12, 2015].
 151. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol.* 2009, 27(17):2758–65.
 152. Ries LA, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner MJ. Cancer survival among adults: US SEER program, 1988–2001. Patient and tumor characteristics. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2007.
 153. National Institute for Health and Clinical Excellence, Lung Cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer. NICE clinical guideline 121. 2011, NICE.
 154. Granger CL, McDonald CF, Parry SM, Oliveir CC, Denehy L. Functional capacity, physical activity and muscle strength assessment of individuals with non-small cell lung cancer: a systematic review of instruments and their measurement properties. *BMC cancer.* 2013, 13(1):135.
 155. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol.* 2012, 30:1829–1834.
 156. Maas HA, Janssen- Heijnen ML, Olde Rikkert MG, et al. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Eur J Cancer.* 2007, 43:2161–2169.
 157. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011, 29:3457–3465.
 158. Lagro J, Timmer-Bonte J, Maas HA. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer and the importance of geriatric assessment. *Journal of Clinical Oncology.* 2012, 30(35):4443–4443.